

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5856154号
(P5856154)

(45) 発行日 平成28年2月9日 (2016.2.9)

(24) 登録日 平成27年12月18日 (2015.12.18)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 27/26 (2006.01)

GO 1 N 27/46 (2006.01)

GO 1 N 27/26 3 7 1 A

GO 1 N 27/46 3 3 8

GO 1 N 27/46 3 3 6 C

請求項の数 19 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2013-514206 (P2013-514206)	(73) 特許権者	507021757
(86) (22) 出願日	平成23年5月27日 (2011.5.27)		バイエル・ヘルスケア・エルエルシー
(65) 公表番号	特表2013-528289 (P2013-528289A)		Bayer HealthCare LLC
(43) 公表日	平成25年7月8日 (2013.7.8)		アメリカ合衆国、ニュージャージー 07
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/038329		981-0915、ホイッパニー、バイエル・ブールバード100
(87) 国際公開番号	W02011/156152	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成23年12月15日 (2011.12.15)		弁理士 小野 新次郎
審査請求日	平成26年5月20日 (2014.5.20)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	61/351,988		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成22年6月7日 (2010.6.7)	(74) 代理人	100096013
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 富田 博行
		(74) 代理人	100092967
			弁理士 星野 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二次出力シグナルを含む勾配に基づく補正

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生物学的試料中の分析物濃度を決定するための方法であって、以下：

作用電極及び対電極への多数のパルス入力により感知された生物学的試料から、分析物のレドックス反応に応じて少なくとも1個の出力シグナルを生成すること；

該生物学的試料からの少なくとも1つの二次出力シグナルを、追加の電極から生成すること、該二次出力シグナルは該生物学的試料のヘマトクリット含有量に応じる；

多数のエラーパラメーターに応じる少なくとも1個のインデックス関数を決定すること、該インデックス関数は、a) 該分析的出力シグナルから引き出された個々の比率インデックス；b) 該分析的出力シグナルから引き出された該比率インデックス、温度、二次出力シグナル、又は補正なしに決定された該試料の分析物濃度の間の相互作用項；及びc) 前記の少なくとも1個の二次出力シグナルからのヘマトクリット含有量を含む；そして

前記の少なくとも1個の出力シグナルおよび前記の少なくとも1個のインデックス関数に応じる勾配補正方程式から前記生物学的試料中の分析物濃度を決定すること、ここで該勾配補正方程式に少なくとも1個の基準相関および少なくとも1個の勾配偏差が含まれる；

を含む、前記方法。

【請求項 2】

さらに、少なくとも中間シグナルから前記の少なくとも1個のインデックス関数を引き出すことを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

その生物学的試料中の分析物濃度の決定に、前記出力シグナルを前記生物学的試料中の分析物濃度に関連づける相関を、前記勾配補正方程式を用いて調整することが含まれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記決定された分析物濃度の % - バイアスが ± 10.4 の範囲内である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記決定された分析物濃度の % - バイアスが ± 5.4 の範囲内である、請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記生物学的試料中の分析物濃度の決定に、前記勾配補正方程式無しで決定された分析物濃度を前記勾配補正方程式を用いて修正することが含まれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記決定された分析物濃度の % - バイアスが ± 10.4 の範囲内である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記決定された分析物濃度の % - バイアスが ± 5.4 の範囲内である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

20

前記生物学的試料中の分析物濃度の決定に、前記少なくとも 1 個の出力シグナルを勾配補正方程式を用いて調整することが含まれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記決定された分析物濃度の % - バイアスが ± 10.4 の範囲内である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記決定された分析物濃度の % - バイアスが ± 5.4 の範囲内である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記勾配補正方程式がその少なくとも 1 個のエラーパラメーターの切片偏差に応じる、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 13】

前記の少なくとも 1 個のインデックス関数が前記の少なくとも 1 個のエラーパラメーターの勾配偏差および前記の少なくとも 1 個のエラーパラメーターの切片偏差に応じる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記インデックス関数が複合インデックス関数および予測関数の一部の少なくとも一方であり、前記勾配補正方程式が該複合インデックス関数、または該予測関数に応じる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

40

前記予測関数がその全体の勾配偏差に応じる、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

さらに、前記複合インデックス関数中に含ませるための項を選択することを含み、該項は除外試験への応答に基づいて選ばれる、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

前記の少なくとも 1 個の勾配偏差が前記の少なくとも 1 個の出力シグナルから他の方法で決定されたその分析物濃度の % - バイアスに応じる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

生物学的試料中の分析物濃度を決定するための方法であって、以下：

生物学的試料から少なくとも 1 個の分析的出力シグナルを生成すること；

50

前記生物学的試料から少なくとも1個の二次出力シグナルを生成すること、該二次出力シグナルは該試料のヘマトクリット含有量に応じる；

多数のエラーパラメーターに応じる少なくとも1個のインデックス関数を決定すること、該インデックス関数は、a)該分析的出力シグナルから引き出された個々の比率インデックス；b)該分析的出力シグナルから引き出された該比率インデックス、温度、二次出力シグナル、又は補正なしに決定された該試料の分析物濃度の間の相互作用項；及びc)前記の少なくとも1個の二次出力シグナルからのヘマトクリット含有量を含む；

前記の少なくとも1個の分析的出力シグナルから生物学的試料中の分析物濃度を決定するための相関を、前記の少なくとも1個のインデックス関数に応じる勾配補正方程式を用いて調整すること、ここで該勾配補正方程式には少なくとも1個の基準相関および少なくとも1個の勾配偏差が含まれ；そして

前記の少なくとも1個の分析的出力シグナルおよび前記相関からその生物学的試料中の分析物濃度を決定すること；

を含む、前記方法。

【請求項19】

試料中の分析物濃度を決定するためのバイオセンサー系であって、以下：

細片により形成されるリザーバーに隣接した試料インターフェイスを有する試験センサー；および

センサーインターフェイスに接続された処理装置を有する測定装置を含み、前記センサーインターフェイスが前記試料インターフェイスと電氣的通信を有し、前記処理装置が記憶媒体と電氣的通信を有し；そして

ここで前記試験センサーおよび測定装置が前記リザーバー中の生物学的試料から、分析物のレドックス反応に応じて少なくとも1個の出力シグナルを生成し；

ここで該試験センサー及び測定装置は、該生物学的試料から少なくとも1個の二次出力シグナルを生成し、該二次出力シグナルは該試料のヘマトクリット含有量に応じる；

ここで前記処理装置が多数のエラーパラメーターに応じる少なくとも1個のインデックス関数を決定し、該インデックス関数は、a)該分析的出力シグナルから引き出された個々の比率インデックス；b)該分析的出力シグナルから引き出された該比率インデックス、温度、二次出力シグナル、又は補正なしに決定された該試料の分析物濃度の間の相互作用項；及びc)前記の少なくとも1個の二次出力シグナルからのヘマトクリット含有量を含む；そして

ここで前記処理装置が、前記の少なくとも1個の出力シグナルおよび前記の少なくとも1個のインデックス関数に応じる勾配補正方程式からその生物学的試料中の分析物濃度を決定し、ここで該勾配補正方程式に少なくとも1個の基準相関および少なくとも1個の勾配偏差が含まれる、

前記バイオセンサー系。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への参照

[000] この出願は、2010年6月7日に出願された、“二次出力シグナルを含む勾配に基づく補正”と題された米国仮出願第61/351,988号の利益を主張し、その全体を参照により援用する。

【発明の概要】

【0002】

背景技術

[001] バイオセンサー系は生物学的流体、例えば全血、血清、血漿、尿、唾液、間質液、または細胞内液の分析を提供する。典型的には、その系には試験センサーと接触する試料を分析する測定装置が含まれる。その試料は通常は液体の形であり、生物学的流体であること以外に、生物学的流体の派生物、例えば抽出物、希釈液、濾液、または再構成さ

10

20

30

40

50

れた沈殿物であってよい。バイオセンサー系により行われる分析は、生物学的流体中の 1 種類以上の分析物、例えばアルコール、グルコース、尿酸、ラクテート、コレステロール、ビリルビン、遊離脂肪酸、トリグリセリド類、タンパク質、ケトン類、フェニルアラニンまたは酵素の存在および / または濃度を決定する。その分析は、生理的異常の診断および処置において有用である可能性がある。例えば、糖尿病の人は、食事および / または薬物療法の調節のためにバイオセンサー系を用いて全血中のグルコースレベルを決定することができる。

【 0 0 0 3 】

[002] バイオセンサー系は 1 種類以上の分析物を分析するように設計されてよく、異なる体積の生物学的流体を用いてよい。一部の系は、例えば 0 . 2 5 から 1 5 マイクロリットル (μL) までの体積の一滴の全血を分析することができる。バイオセンサー系はベンチトップ型、携帯用、および同様の測定装置を用いて実施することができる。携帯用測定装置は手持ち式であり試料中の 1 種類以上の分析物の同定および / または定量化を可能にすることができる。携帯用測定系の例にはニューヨーク州タリータウンにある Bay er Health Care の Ascensia (登録商標)、Breeze (登録商標) および Elite (登録商標) メーターが含まれ、一方でベンチトップ型測定系の例にはテキサス州オースティンにある CH Instruments から入手可能な Electrochemical Workstation が含まれる。

【 0 0 0 4 】

[003] 電気化学的バイオセンサー系では、試料に入力シグナルが印加された際にその分析物またはその分析物に反応する種の酸化 / 還元またはレドックス反応により生成される電氣的シグナルからその分析物の濃度が決定される。その入力シグナルは電位または電流であってもよく、一定、可変、または AC シグナルが DC シグナルオフセットと共に印加される場合のようにその組み合わせであってよい。その入力シグナルは単一パルスとして、または多重パルス、シークエンス、もしくはサイクルで印加されてよい。レドックス反応の間の第 1 の種から第 2 の種への電子移動を増進するために、酵素または類似の種がその試料に加えられてよい。その酵素または類似の種は単一の分析物と反応し、そうして生成された出力シグナルの一部に特異性を与えることができる。酵素の酸化状態を維持するために仲介物質を用いることができる。

【 0 0 0 5 】

[004] 電気化学バイオセンサー系には通常、試験センサー内の電気伝導体と接続する電気接点を有する測定装置が含まれる。その伝導体は、導電性物質、例えば固体金属、金属ペースト、導電性炭素、導電性炭素ペースト、導電性ポリマー等から作られていてよい。その電気伝導体は典型的には作用電極、対電極、参照電極、および / または試料リザーバーの中へと延びる他の電極に接続する。その電極により提供されない機能性を提供するために、1 つ以上の電気伝導体はその試料リザーバーの中へと延びていてもよい。

【 0 0 0 6 】

[005] その測定装置は、電気接点を通して試験センサーの電気伝導体に入力シグナルを印加する。その電気伝導体は、電極を通して試料リザーバー中に存在する試料の中に入力シグナルを伝える。その分析物のレドックス反応は、入力シグナルに応じて電氣的出力シグナルを生成する。その細片からの電氣的出力シグナルは、(電流測定またはボルタメトリーにより生成されるような) 電流、(電位差測定 / ガルバノメトリーにより生成されるような) 電位、または (クーロメトリーにより生成されるような) 蓄積電荷であってよい。その測定装置は、その出力シグナルを測定し、その生物学的流体中の 1 種類以上の分析物の存在および / または濃度と相互に関連づける処理能力を有してよい。

【 0 0 0 7 】

[006] クーロメトリーでは、試料に電位を印加して分析物を徹底的に酸化または還元する。クーロメトリーを用いるバイオセンサー系が米国特許第 6 , 1 2 0 , 6 7 6 号において記述されている。アンペロメトリーでは定電位 (電圧) の電氣的シグナルが試験センサーの電気伝導体に印加されるが、測定される出力シグナルは電流である。アンペロメトリ

10

20

30

40

50

ーを用いるバイオセンサー系が米国特許第5,620,579号;第5,653,863号;第6,153,069号;および第6,413,411号において記述されている。ポルタンメトリーでは、変化する電位が生物学的流体の試料に印加される。ゲートアンペロメトリー(gated amperometry)およびゲートポルタンメトリーでは、それぞれWO 2007/013915およびWO 2007/040913において記述されているように、パルス状の入力を用いることができる。

【0008】

[007] 多くのバイオセンサー系では、その試験センサーを生きている生物の外部、内部、または部分的に内部での使用に適合させることができる。生きている生物の外部で用いられる場合、生物学的流体の試料を試験センサー中の試料リザーバーの中に導入することができる。その試験センサーは、分析のための試料の導入の前、後、または間にその測定装置の中に配置されてよい。生きている生物の内部または部分的に内部の場合、その試験センサーを継続的にその試料中に浸すことができ、またはその試料を断続的にその細片に導入することができる。その試験センサーはある体積の試料を部分的に分離するリザーバーを含んでいてよく、またはその試料に対して開放されていてよい。開放されている場合、その細片は、その生物学的流体と接触して配置される線維または他の構造の形を取っていてよい。同様に、その試料は例えば継続的監視のために細片を通して継続的に流れてよく、または例えば断続的監視のため、分析のために中断されてよい。

【0009】

[008] バイオセンサー系は、生物学的流体の分析の間に1つまたは複数のエラーを含む分析的出力シグナルをもたらす可能性がある。出力シグナルの1つ以上の部分または全体がその試料の分析物濃度に反応しない、または不正確に反応する場合のように、異常な出力シグナルにおいてこれらのエラーが反映される可能性がある。これらのエラーは、その試料の物理的特性、その試料の環境側面、その系の動作条件等のような1つ以上の寄与因子からのものである可能性がある。その試料の物理的特性にはヘマトクリット(赤血球)濃度、妨害物質等が含まれる。妨害物質にはアスコルビン酸、尿酸、アセトアミノフェン等が含まれる。その試料の環境側面には温度等が含まれる。その系の動作条件には、その試料の大きさが十分に大きくない場合の条件不足(underfill conditions)、試料の供給遅延、そのセンサー細片中のその試料と1個以上の電極の間の断続的電気接触、その分析物と相互作用する試薬の劣化等が含まれる。エラーを引き起こす他の寄与因子または寄与因子の組み合わせがある可能性がある。

【0010】

[009] その分析的出力シグナルは、その試料の分析物濃度を決定するためにそのバイオセンサー系により用いられる。分析的出力シグナルに加えて、二次出力シグナルがその試料から(または他の方法で)決定されて、その分析におけるエラーを低減するためにそのバイオセンサー系により用いられてよい。そのような二次出力シグナルは、その試料の分析物濃度を決定するために用いられる電極から、または追加の電極から決定されてよい。追加の電極には、その試料の分析物濃度を決定するために用いられる電極と同じ試薬組成物、異なる試薬組成物が含まれていてよく、または試薬組成物が含まれていなくてよい。二次出力シグナルは熱電対等から決定されてもよい。例えば妨害物質と反応する試薬組成物を用いてよく、またはその試料、例えば全血ヘマトクリットの1種類以上の物理的特性を調べるために試薬組成物を欠く電極を用いてよい。

【0011】

[0010] バイオセンサー系の測定性能は、正確度および/または精度の点から定義される。正確度および/または精度の増大は、その系の測定性能の向上、バイアスの低下を提供する。正確度は基準分析物の読みと比較したそのセンサー系の分析物の読みのバイアスの点から表すことができ、より大きなバイアス値はより低い正確度を表す。精度は平均に関する多数の分析物の読みの間のそのバイアスの広がりまたは分散の点から表すことができる。バイアスは、バイオセンサー系から決定された1個以上の値および生物学的流体中の分析物濃度に関する1個以上の採択された参照値の間の差である。このように、その分

析における 1 個以上のエラーが結果としてバイオセンサー系の決定された分析物濃度のバイアスをもたらす。

【 0 0 1 2 】

[0011] バイアスは、“絶対バイアス”または“パーセントバイアス”において表すことができる。絶対バイアスは測定の単位、例えば mg/dL で表すことができる一方、パーセントバイアスは基準値に対する絶対バイアス値の百分率として表すことができる。ISO 標準 (ISO - 2003 E) の下では、 75 mg/dL 未満のグルコース濃度では絶対バイアスを用いてエラーを表し、一方で 75 mg/dL 以上のグルコース濃度ではパーセントバイアスを用いてエラーを表す。用語“組み合わせたバイアス”(バイアス / % - バイアスとして表される)は、 75 mg/dL 未満のグルコース濃度に関する絶対バイアスおよび 75 mg/dL 以上のグルコース濃度に関するパーセントバイアスを表す。分析物濃度に関する採択された参照値は、基準計器、例えば Y S I Inc. (オハイオ州イエロースプリングス) から入手可能な Y S I 2300 STAT PLUS (商標) を用いて得ることができる。

【 0 0 1 3 】

[0012] ヘマトクリットバイアスは、基準計器を用いて得られた基準グルコース濃度および異なるヘマトクリットレベルを含有する試料に関してバイオセンサー系から得られた実験でのグルコースの読みの間の差を指す。基準およびその系から得られた値の間の差は特定の全血試料の間の異なるヘマトクリットレベルの結果もたらされ、一般的に次の方程式により百分率として表すことができ： $\% \text{Hct} - \text{Bias} = 100\% \times (G_m - G_{ref}) / G_{ref}$ 、ここで G_m および G_{ref} はそれぞれいずれかのヘマトクリットレベルに関する決定されたグルコースおよび基準グルコース濃度の読みである。 $\% \text{Hct} - \text{Bias}$ の絶対値が大きいほど、その試料のヘマトクリットレベル ($\% \text{Hct}$: 赤血球体積 / 試料体積の百分率として表される) が大きいほど、その決定されるグルコース濃度の正確度および / または精度が低減する。

【 0 0 1 4 】

[0013] 例えば、同一のグルコース濃度を含有するが 20、40、および 60% のヘマトクリットレベルを有する全血試料を分析する場合、3 つの異なるグルコースの読みが系により 1 セットの較正定数 (例えば 40% ヘマトクリットを含有する全血試料の勾配および切片) に基づいて報告されるであろう。従って、たとえその全血グルコース濃度が同じであっても、その系は、20% ヘマトクリット全血試料は 40% ヘマトクリット全血試料よりも多くのグルコースを含有し、60% ヘマトクリット全血試料は 40% ヘマトクリット全血試料よりも少ないグルコースを含有すると報告するであろう。“ヘマトクリット感度”は、試料のヘマトクリットレベルにおける変化が分析に関するバイアス値に影響を及ぼす程度の表現である。ヘマトクリット感度は、パーセントヘマトクリットあたりの組み合わせたバイアスの数値、従って $\% \text{Hct}$ あたりのバイアス / % - バイアスとして定義することができる。

【 0 0 1 5 】

[0014] 多くのバイオセンサー系には、分析に係るエラーを修正するための 1 種類以上の以上の方法が含まれる。エラーを含む分析から得られた濃度値は、不正確である可能性がある。従って、これらの分析を修正する能力は、得られた濃度値の正確度および / または精度を増大させることができる。エラー修正系は、基準温度または基準ヘマトクリット値とは異なる試料温度または試料ヘマトクリット値のような 1 種類以上のエラーを補正することができる。

【 0 0 1 6 】

[0015] 従来のエラー補正系は様々な利点と不都合の釣り合いを取っているが、理想的なものはない。従来の系は通常、特定のタイプのエラー、例えば温度またはヘマトクリットのどちらかのエラーを検出し、それに反応するように方向付けられている。そのような系は典型的には多数のエラー源を補正する、または分析的および二次出力シグナルの両方を補正のために用いる能力を有しない。これらの系は一般に特定の試料からの出力シグナ

10

20

30

40

50

ルに基づいてそのエラーに関する補正を変える能力も欠いている。その結果、従来のバイオセンサー系は望まれる測定性能限界外の決定された分析物濃度値を有する分析結果を提供する可能性がある。

【0017】

[0016] 従って、向上したバイオセンサー系、特に試料中の分析物の濃度のますます正確および／または精密な決定を提供することができるバイオセンサー系に関する継続中の需要が存在する。本発明の系、装置、および方法は、従来のバイオセンサー系と関係する不都合の少なくとも1つを克服する。

【0018】

発明の概要

10

[0017] 本発明は、決定された分析物濃度にバイアスをかける可能性のある1種類以上のエラーに反応する1個以上のインデックス関数(index function)を有する分析的および／または二次出力シグナルから生物学的試料中の分析物濃度の決定に関する関係を調整するバイオセンサー系を提供する。そのバイアスは、1個以上のエラーパラメーターから得られた勾配偏差および正規化された勾配偏差により表すことができる。その勾配偏差は、1個以上のインデックス関数を用いてそのエラーパラメーターから決定することができる。インデックス関数の項(単数または複数)には、その分析的出力シグナルから引き出された、またはそれと無関係のエラーパラメーターが含まれてよい。

【0019】

[0018] 試料中の分析物濃度を決定するための方法において、その試料中の分析物の濃度に応じた出力シグナルが生成される。少なくとも1個のエラーパラメーターから少なくとも1個の勾配偏差が決定され、その試料の分析物濃度はその少なくとも1個の分析的出力シグナルおよび少なくとも1個の勾配補正方程式から決定される。その勾配補正方程式は少なくとも1個のインデックス関数に依り、少なくとも1個の基準相関および少なくとも1個の勾配偏差を含む。その勾配補正方程式無しで決定された分析物濃度をその勾配補正方程式により修正することにより、その勾配補正方程式を用いてその試料の分析物濃度を決定することができる。その試料の分析物濃度は、その分析的出力シグナルをその生物学的試料中の分析物濃度に関連づける相関をその勾配補正方程式を用いて調整することにより決定することができる。その試料の分析物濃度は、少なくとも1個の分析的出力シグナルをその勾配補正方程式により調整することにより決定することができる。その少なくとも1個の勾配偏差は、予測関数(predictor function) $f(\text{predictor})$ から決定することができる。その $f(\text{predictor})$ にはインデックス関数が含まれ、少なくとも1個のエラーパラメーターをその勾配偏差値に関連づける。その反応は電気化学的なレドックス反応であってよい。

20

30

【0020】

[0019] 試料中の分析物濃度を決定するためのバイオセンサー系には測定装置および試験センサーが含まれる。その測定装置は、センサーインターフェイスに、および記憶媒体に接続された処理装置を有する。その試験センサーは、そのセンサーにより形成されるリザーバーに隣接する試料インターフェイスを有する。その処理装置は、センサーインターフェイスからの試料中の分析物の濃度に応じて出力シグナル値を決定する。その処理装置はエラーパラメーターから少なくとも1個の勾配偏差値を決定し、その少なくとも1個の勾配偏差値および記憶媒体中に存在する少なくとも1個の基準相関を用いて出力シグナル値を補正する。

40

【0021】

[0020] バイオセンサー系は、エラーパラメーターに応じて少なくとも1個の勾配偏差値を用いて分析物濃度と出力シグナルとの間の相関を調整する。その処理装置は、その試料インターフェイスからの出力シグナルに応じて、その勾配を調整した相関から分析物の濃度を決定する。

【0022】

[0021] 試料中の分析物濃度を決定するための別の方法において、1個以上の出力シグ

50

ナルが試料から生成される。少なくとも1個の複合インデックス関数 (complex index function) が決定され、ここでその複合インデックス関数は二次出力シグナルから得られたエラーパラメーターに応じる。その試料中の分析物濃度は、その少なくとも1個の複合インデックス関数に応じてその出力シグナルから決定される。

【0023】

【0022】 本発明の他の系、方法、特徴、および利点は、以下の図および詳細な記述を調べた際に、当業者には明らかである、または明らかになるであろう。全てのそのような追加の系、方法、特徴、および利点はこの記述内に含まれ、本発明の範囲内にあることを意図する。

【0024】

【0023】 本発明は、以下の図面および記述を参照することにより、よりよく理解することができる。その図中の構成要素は必ずしも寸法通りではなく、むしろ本発明の原理を図説することに重点が置かれている。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】 【0024】 図1 Aは試料中の分析物濃度を決定するための方法を表す。

【図2 - 1】 【0025】 図2 Aは、その作用電極および対電極に印加される入力シグナルに多数のパルスが含まれるゲートパルスシーケンスを表す。

【図2 - 2】 【0026】 図2 Bは、その作用電極および対電極に印加される入力シグナルに多数のパルスが含まれ、第2入力シグナルが追加の電極に印加されて二次出力シグナルを生成するゲートパルスシーケンスを表す。

【図2 - 3】 【0027】 図2 Cは、0%、20%、45%、または70% Hctが含まれる多数の血液試料から追加の電極を用いて測定された二次出力シグナル電流を示す。

【図3 - 1】 【0028】 図3 Aは、Sと比率インデックス $R5/4$ に応じるインデックス関数との相関を示す。

【図3 - 2】 【0029】 図3 Bは、%-バイアスおよび比率エラーパラメーター ($R5/4$) を勾配に関連づけるインデックス関数の間の相関を示す。

【図3 - 3】 【0030】 図3 Cは、追加の電極から測定された二次出力シグナル電流のエラーパラメーターをその試料の%-Hctに関連づける、勾配および切片に基づくインデックス関数を示す。

【図4 - 1】 【0031】 図4 Aは、異なるグルコース濃度および0%、20%、45%および70%-Hctのヘマトクリット含有量が含まれる多数の全血試料に関するバイアスの低減を示す。

【図4 - 2】 【0032】 図4 Bは、 S_{cal} 、 S_{hyp} 、S、 A_{corr} 、 A_{cal} 、およびAの間の関係を示す。

【図5 - 1】 【0033】 図5 Aは、異なるグルコース濃度および0%、20%、45%および70% Hctのヘマトクリット含有量が含まれる多数の全血試料に関する S/S_{cal} および追加の電極から得られた二次出力シグナル電流 (Hct) の間の関係を示す。

【図5 - 2】 【0034】 図5 Bは、その補正により提供される組み合わせたバイアスの低減を示す。

【図5 - 3】 【0035】 図5 Cは、同じ全血試料に関する異なるインデックス関数を用いる勾配の補正の結果もたらされる組み合わせたバイアスの低減を比較する。

【図6 - 1】 【0036】 図6 Aは、 S/S_{cal} と追加の電極から得られた二次出力シグナル電流 (Hct) および温度をエラーパラメーターとして含むインデックス関数の間の関係を示す。

【図6 - 2】 【0037】 図6 Bは、その追加の電極から測定された二次出力シグナル電流および温度を用いるインデックス関数による補正により提供される組み合わせたバイアスの低減を示す。

【図6 - 3】 【0038】 図6 Cは、複合インデックス関数および S/S_{cal} の間の相関を示す。

10

20

30

40

50

【図 6 - 4】[0039] 図 6 D は、複合インデックス関数による補正により提供される組み合わせたバイアスの低減を示す。

【図 6 - 5】[0040] 図 6 E は、複合インデックス関数および $S / S_{c a l}$ の間の相関を示す。

【図 6 - 6】[0041] 図 6 F は、複合インデックス関数による補正により提供される組み合わせたバイアスの低減を示す。

【図 7】[0042] 図 7 A は、生物学的流体の試料中の分析物濃度を決定するバイオセンサー系の図式的表現を示す。

【発明を実施するための形態】

【0026】

10

[0043] バイオセンサー系は、分析的出力シグナルの中間シグナルから、および/または二次出力シグナルから引き出されたインデックス関数を用いて、出力シグナルから生物学的試料中の分析物濃度を決定するための相関関係を調整する。その中間シグナルはその分析的出力シグナルの 1 個以上の部分または同様のものであってよい。その二次出力シグナルはその生物学的試料の物理的または環境的特性に応じる。その補正系は複合的な生物学的試料を分析する際に実質的な利益を提供するのに加え、その補正系は他のタイプの分析の測定性能を向上させるために用いることができる。

【0027】

[0044] 分析物濃度の出力シグナルとの相関における % - バイアスは、1 個以上のエラーパラメーターから得られた 1 個以上の勾配偏差により表すことができる。出力シグナルの一部を含有するエラーは、その出力シグナルの仮定的勾配および基準相関の勾配の間の偏差において反映される。この勾配における偏差を反映する 1 個以上の値を 1 個以上のエラーパラメーターから決定することにより、分析の測定性能を増大させることができる。予測関数、インデックス関数、および/または複合インデックス関数は、その分析における 1 種類以上のエラーによる、その分析物濃度および出力シグナルの間の相関における % バイアスに相当する。

20

【0028】

[0045] 予測関数は、その分析物濃度分析における 1 種類以上のエラーに関して測定された分析物濃度を補正する。そのようなエラーは結果としてバイアスをもたらし、そうして決定された分析物濃度の正確度および/または精度を低減し得る。1 個以上の予測関数を用いてよい。全体の勾配偏差と完全に相関する予測関数は、その分析物濃度の究極的な全体のエラー補正を提供するであろう。そのような仮説的な完全に相関する予測関数は、その全体の勾配偏差、従ってその測定された分析物濃度のバイアスの正確な原因を知ることが必要とせず、その分析における全てのエラーを補正するために用いることができるであろう。予測関数には少なくとも 1 個のインデックス関数が含まれ、そのインデックス関数の 1 個以上が複合してよい。

30

【0029】

[0046] インデックス関数は少なくとも 1 個のエラーパラメーターに応答する。インデックス関数はエラーパラメーター、例えばヘマトクリットまたは温度と相関する計算された数であってよく、このエラーパラメーターのバイアスへの影響を表す。インデックス関数は、基準勾配からの偏差およびそのエラーパラメーターの間のプロットの回帰または他の方程式として実験により

40

決定されてよい。従って、そのインデックス関数はそのエラーパラメーターのその勾配偏差への影響を表す。複合インデックス関数には重み係数 (*w e i g h t i n g c o e f f i c i e n t s*) により修正された項の組み合わせが含まれる。その複合インデックス関数中に含まれる項は、1 種類以上の除外試験により選択されてよい。

【0030】

[0047] エラーパラメーターは、その出力シグナル中の 1 種類以上のエラーに応答するあらゆる値であってよい。エラーパラメーターは、分析的出力シグナルからの、またはその分析的出力シグナルと無関係な二次出力シグナルからの、例えば熱電対電流もしくは電

50

圧、追加の電極の電流もしくは電圧等からの中間シグナルのようなその分析物の分析からの値であってよい。従って、そのエラーパラメータはその分析の出力シグナルから直接または間接的に引き出されてよく、および／またはその分析的出力シグナルから独立に得られてよい。他のエラーパラメータはこれらの、または他の分析的または二次出力シグナルから決定されてよい。そのインデックス関数を構成する項（単数または複数）を形成するために、あらゆるエラーパラメータ、例えば2008年12月6日に出願された、“勾配に基づく補正”と題された国際公開番号WO 2009/108239において記述されているエラーパラメータ等を用いることができる。インデックス関数および勾配偏差値を用いるエラー修正のより詳細な処理もこの刊行物において見付けることができる。

10

【0031】

[0048] 勾配偏差はその出力シグナルにおける変化の統計的作用を低減する、その出力シグナルの変動における区別を向上させる、その出力シグナルの測定を標準化する、それらの組み合わせ、等のために正規化することができる。その勾配偏差は正規化されてよい。ため、インデックス関数も勾配偏差およびその基準相関の勾配の間の関係において表すことができる。正規化において、その勾配偏差、インデックス関数、または他のパラメータを、そのパラメータにおける変化の統計的作用を低減する、そのパラメータの変動における区別を向上させる、そのパラメータの測定を標準化する、それらの組み合わせ、等のために変数により調整する（掛ける、割る、等）。予測またはインデックス関数および勾配偏差の間の相関がより大きいほど、その分析におけるエラーの修正においてその関数がよりよくなる。

20

【0032】

[0049] インデックス関数は、その関数に重み係数により修飾される項の組み合わせが含まれる場合、複合する。その組み合わせは好ましくは線形の組み合わせであるが、その項に重み係数を与える他の組み合わせ法を用いてもよい。それぞれの項には1個以上のエラーパラメータが含まれてよい。予測および複合インデックス関数を分析物の分析のために用いるより詳細な処理を、2009年12月8日に提出された、“複合インデックス関数”と題された国際出願番号PCT/US2009/067150において見付けることができる。

【0033】

30

[0050] 図1Aは、生物学的流体の試料中の分析物濃度を決定するための方法を表す。102において、そのバイオセンサー系は生物学的流体の試料中の分析物の酸化／還元（レドックス）反応に応じて二次および／または分析的出力シグナルを生成する。104において、そのバイオセンサー系はその二次および分析的出力シグナルを測定する。106において、その分析物濃度が少なくとも1個のインデックス関数およびその出力シグナルを含む勾配補正方程式から決定される。その勾配補正方程式を少なくとも1個のインデックス関数および出力シグナルと共に用いてその出力シグナルからその試料中の分析物濃度を決定することができ、あるいはその勾配補正方程式を用いて分析物の濃度を修正することができ、従来のバイオセンサーと比較して向上した測定性能を提供することができる。108において、その分析物濃度を示す、将来の参照のために保管する、および／または追加の計算のために用いることができる。

40

【0034】

[0051] 図1Aの102において、そのバイオセンサー系は生物学的流体の試料中の分析物の酸化／還元（レドックス）反応に応じて分析的および二次出力シグナルを生成する。その出力シグナルは電気化学的または光学的センサー系を用いて生成されてよい。

【0035】

[0052] 図1Aの104において、そのバイオセンサー系はその二次および／または分析的出力シグナルを測定する。その系はその出力シグナルを連続的に、または断続的に測定することができる。例えば、そのバイオセンサー系はその分析的出力シグナルをゲートアンペロメトリーによる入力シグナルのパルス間に断続的に測定し、結果としてそれぞ

50

れのパルスの間に記録された多数の電流値をもたらすことができる。二次出力シグナルは、その分析的出力シグナルが測定される前、間、または後に測定されてよい。その系は表示装置上に出力シグナルを示すことができ、および／または１個以上の出力シグナルまたはその出力シグナルの一部を記憶装置中に記憶することができる。

【 0 0 3 6 】

[0053] 図 2 A は、その作用電極および対電極に印加される入力シグナルに多数のパルスが含まれるゲートパルスシーケンスを表す。そのパルスの結果もたらされるその分析的出力シグナル電流値をそれぞれのパルスの上に示す。その中間シグナル電流値は黒丸で示されている。その i 値のそれぞれはその入力シグナルに応じた分析的出力シグナルの電流値である。その i 値の下付き文字の中の最初の数字はそのパルスの数を意味し、一方でその下付き文字の中の 2 番目の数字はその電流値が測定された際のその出力シグナルの順番を意味する。例えば、 $i_{2,3}$ は 2 番目のパルスに関して測定された 3 番目の電流値を意味する。

10

【 0 0 3 7 】

[0054] インデックス関数には、図 2 A において示されているような中間分析的出力シグナルから引き出された比率が含まれてよい。例えば、その中間シグナル値を個々のパルス - シグナル減衰サイクル内で比較してパルス間の比率、例えば比率 $R_3 = i_{3,3} / i_{3,1}$ 、 $R_4 = i_{4,3} / i_{4,1}$ 、等を提供することができる。別の例では、その中間シグナル値を別個のパルス - シグナル減衰サイクル間で比較することができる（例えば比率 $R_3 / 2 = i_{3,3} / i_{2,3}$ 、 $R_4 / 3 = i_{4,3} / i_{3,3}$ 等）。

20

【 0 0 3 8 】

[0055] インデックス関数には、図 2 A で示されている分析的出力シグナルから引き出された比率の組み合わせも含まれてよい。1つの例では、インデックス関数には比率の比率、例えば $R_{ratio3/2} = R_3 / R_2$ 、 $R_{ratio4/3} = R_4 / R_3$ 、等が含まれてよい。別の例では、インデックス関数にはインデックスの組み合わせが含まれてよい。例えば、組み合わせインデックス $Index - 1$ を $Index - 1 = R_4 / 3 - R_{ratio3/2}$ として表すことができる。別の例では、組み合わせインデックス $Index - 2$ を $Index - 2 = (R_4 / 3)^p - (R_{ratio3/2})^q$ として表すことができ、ここで p および q は独立して正の数である。

【 0 0 3 9 】

30

[0056] 図 2 B は、その作用電極および対電極に印加される入力シグナルに多数のパルスが含まれ、第 2 入力シグナルが追加の電極に印加されて二次出力シグナルを生成するゲートパルスシーケンスを表す。その追加の電極に印加される入力シグナルはその分析的入力シグナルの完了後に印加されたが、他の時点で印加することもできるであろう。図 2 C は、0 %、20 %、45 %、または 70 % - Hct が含まれる多数の血液試料から追加の電極を用いて測定された二次出力シグナル電流を示す。この例ではその相関は二次多項式の形で表されているが、線形または他の相関関係も用いられてよい。例えば、約 20 % - Hct 含有量を有する血液試料が含まれる試験センサーの追加の電極から測定された二次出力シグナル電流は、約 2500 mV であった。従って、その追加の電極からの電流値は、その追加の電極から測定された電流値をその試料の % - Hct に関連づけるインデックス関数において用いることができる。

40

【 0 0 4 0 】

[0057] 複合インデックス関数の例は次のように表される：

[0058]

【 0 0 4 1 】

【化 1】

$$\begin{aligned}
 f(\text{CIndex}) = & a_1 + (a_2)(\text{Hct}) + (a_3)(\text{R4/3}) + (a_4)(\text{R5/4}) + (a_5)(\text{R6/5}) + (a_6)(\text{R6/4}) \\
 & + (a_7)(\text{Hct})(\text{Graw}) + (a_8)(\text{R4/3})(\text{Graw}) + (a_9)(\text{R5/3})(\text{Graw}) + (a_{10})(\text{R6/5})(\text{Graw}) + \\
 & (a_{11})(\text{R6/4})(\text{Graw}) + (a_{12})(\text{Temp})(\text{Hct}) + (a_{13})(\text{Temp})(\text{R5/3}) + (a_{14})(\text{Temp})(\text{R6/5}) + \\
 & (a_{15})(\text{Hct})(\text{R5/4}) + (a_{16})(\text{Hct})(\text{R6/5}) + (a_{17})(\text{Hct})(\text{R6/4}) + \dots,
 \end{aligned}$$

【0042】

ここで a_1 は定数であり、 $a_2 \sim a_{17}$ は独立して重み係数であり、 G_{raw} は補正無し
のその試料の決定された分析物濃度であり、 $Temp$ は温度であり、 Hct は追加の電
極からの電流である。その重み係数 ($a_2 \sim a_{17}$) のそれぞれの後にその関係する項
が続く。

10

【0043】

[0059] この複合インデックス関数中には少なくとも3つの項の基本的なタイプが存在
する：(1) その分析的出力シグナルから引き出された個々の比率インデックス、例えば
 $R3/2$ および $R4/3$ 、(2) その分析的出力シグナルから引き出された比率インデッ
クスと温度、 Hct 電流、および/または G_{raw} の間の相互作用の項、例えば $(Temp)(R5/3)$
および $(R4/3)(G_{raw})$ 、ならびに(3) 温度、 Hct 、または G_{raw} 。その項には、 G_{raw} を含め、エラーパラメーター以外の値が含まれてい
てよい。前に記述したような組み合わせインデックス関数が含まれるがそれに限定されない
他の項を用いることもできる。その複合インデックス関数は、その項を適切な値で置き換
えた際に複合インデックス値を提供するように解くことができる。統計処理をその多数の
項に施して1個以上の定数および重み係数を決定することができる。その統計処理を行う
ために、MINITAB (MINITAB, INC., ペンシルベニア州、ステートカレッジ) を含む統計パッケージソフトウェアを用いることができる。

20

【0044】

[0060] その複合インデックス関数中に含ませるための項は、それぞれの可能性のある
項に関する除外値 (exclusion value) を決定するための1種類以上の数学的技法を用いて選
択することができる。次いで1種類以上の除外試験をその除外値に適用してその複
合インデックス関数から除外する項を同定する。例えば、その複合インデッ
クス関数とその勾配偏差の間の相関に影響を及ぼす見込みを示す p 値は、その項がその複
合インデックス関数から削除された場合、除外試験の下で除外値として用いてその複
合インデックス関数から項を除外することができる。このように、その複合インデッ
クス関数からその複合インデックス関数とその勾配偏差の間の相関に望ましくない方法で影
響を及ぼさない項を取り除くことは、その複合インデックス関数とその勾配偏差の間の望
ましい相関を可能にする。複合インデックス関数に関する項を選択するために除外値およ
び除外試験を用いることのより詳細な論考を、2009年12月8日に出願された、“複
合インデックス関数”と題された国際出願番号 PCT/US2009/067150 において見
付けることができる。

30

【0045】

[0061] その定数 a_1 は回帰または他の数学的技法により決定することができる。その
複合インデックス関数中に単一の定数を示したが、定数は必要でない；1個より多くが
用いられてよく、0と等しくてよい。従って、1個以上の定数がその複合インデッ
クス関数中に含まれていてよく、または含まれていなくてよい。例えば続いて記述する
ような b_0 定数のような1個以上の定数も予測関数の形成においてその複合インデッ
クス関数と組み合わせられてよい。

40

【0046】

[0062] 1の重み係数を有する項が用いられてよいが、複合インデックス関数には重
み係数により修飾された少なくとも2個の項が含まれる。重み係数は1または0以外の数
値である。好ましくは、エラーパラメーターが含まれるそれぞれの項は重み係数によ
り修飾されている。より好ましくは、その複合インデックス関数のそれぞれの定数
ではない項は

50

重み係数により修飾されている。重み係数は正または負の値を有してよい。重み係数は多数の分析物濃度、異なるヘマトクリットレベル、異なる温度等の組み合わせから集められた実験データの統計処理により決定されてよい。

【 0 0 4 7 】

[0063] その項の少なくとも2個が重み係数により修飾されている際、同じエラーのタイプに回答する異なる項はその複合インデックス関数において相乗的に組み合わせられてよい。例えば、R 5 / 4 が実質的に高ヘマトクリット（約 4 0 % ~ 約 7 0 % ）におけるその試料のヘマトクリット含有量を記述し、一方でその追加の電極から得られる電流値が実質的に低ヘマトクリット（約 1 0 % ~ 約 4 0 % ）におけるその試料のヘマトクリット含有量を記述する場合、その重み係数はこれらの項の適切な“ブレンド”を割り当てて測定性能の望ましい増大を提供することができる。加えて、あらゆる1個の悪い項、例えばその追加の電極からの不正確な読みがその分析の測定性能に悪影響を及ぼす能力を低減することができる。

10

【 0 0 4 8 】

[0064] 図 1 A の 1 0 6 において、その試料の分析物濃度を少なくとも1個のインデックス関数が含まれる勾配補正方程式および出力シグナルから決定することができる。そのインデックス関数は予測関数の一部を構成してよく、複合してよい。そのインデックス関数は勾配または切片をエラーパラメーターに関連づけることができる。インデックス関数は、基準相関方程式に加えて、予め決定されてそのバイオセンサー系中に記憶されてよい。エラーパラメーターの値はその分析の前、間、または後に決定されてよい。

20

【 0 0 4 9 】

[0065] 図 3 A は、S のインデックス R 5 / 4 エラーパラメーターに応じるインデックス関数との相関を示す。図 3 B は、% - バイアスおよびエラーパラメーターであるインデックス R 5 / 4 間の相関を示し、ここでその回帰方程式はそのインデックス関数である。図 3 B において、その比率パラメーター R 5 / 4 は7回のパルスが含まれるゲートアンペロメトリーのパルスシーケンスの4番目および5番目のパルスに応じてその分析物により生成された分析的出力シグナル電流の間の関係を表す。その比率エラーパラメーター R 5 / 4 は、分析的出力シグナルから決定されるエラーパラメーターの例である。

【 0 0 5 0 】

[0066] 図 3 C は、追加の電極から測定された二次出力シグナル電流のエラーパラメーターをその試料の% - H c t に関連づける、勾配および切片に基づくインデックス関数を示す。その追加の電極から測定された電流は、二次出力シグナルから決定されるエラーパラメーターの例である。従って、図 2 C を用いてその追加の電極の二次出力シグナル電流から全血試料の% - H c t を決定することができ、一方で図 3 C の関係を用いて異なる% - H c t における勾配および切片を決定することができる。

30

【 0 0 5 1 】

[0067] 勾配補正方程式は勾配偏差を分析的出力シグナルと共に用いて補正された試料中の分析物濃度を提供する。その勾配補正方程式は、その勾配偏差を表す少なくとも1個のインデックス関数を分析的出力シグナル値との組み合わせで用いて補正された分析物濃度を提供することができる。その勾配補正方程式は、その勾配偏差を表すために他の関数および/または値を用いてもよい。その勾配補正方程式は、好ましくは出力シグナルおよび既知の分析物濃度の間の基準相関を調整することによりエラーに関して補正し、補正または修正された分析物濃度を提供する。

40

【 0 0 5 2 】

[0068] 前に図 2 C に関して論じたように、追加の電極からの電流の形の二次出力シグナルは、全血試料のヘマトクリット含有量を記述するエラーパラメーターと考えることができる。その試料のヘマトクリット含有量は、濃度値におけるエラーはその基準相関が決定されたヘマトクリット含有量以外のヘマトクリット含有量において分析を実施することに起因する可能性があるため、エラーパラメーターと考えることができる。その試料のヘマトクリット含有量は、あらゆる源、例えば電極、計算された推定値等から決定すること

50

ができる。従って、 $f(\text{Index})_{\text{Hct}}$ は、ヘマトクリット試料含有量を、基準ヘマトクリット含有量において決定された基準相関勾配とその分析が実施されたヘマトクリット含有量におけるヘマトクリットに影響された分析物濃度を提供するであろう線の仮定的勾配の間の勾配偏差に関連づける。同様に、 $g(\text{Index})_{\text{Hct}}$ は、ヘマトクリット試料含有量を、基準ヘマトクリット含有量において決定された基準相関切片とその分析が実施されたヘマトクリット含有量におけるヘマトクリットに影響された分析物濃度を提供するであろう線の仮定的切片の間の切片における偏差に関連づける。ヘマトクリットに関する勾配インデックス関数 $f(\text{Index})_{\text{Hct}}$ および/またはヘマトクリットに関する切片インデックス関数 $g(\text{Index})_{\text{Hct}}$ は、その基準相関方程式と共にバイオセンサー系中に記憶されていてよい。

10

【0053】

[0069] 切片およびヘマトクリットに基づくインデックス関数による正規化を用いる勾配補正方程式は、次の形をとることができる：

[0070]

【0054】

【化2】

$$A_{\text{corr}} = (i - \text{Int}_{x\%-\text{Hct}}) / S_{x\%-\text{Hct}} = (i - \text{Int}_{\text{nm1}} * g(\text{Index})_{\text{Hct}}) / (S_{\text{nm1}} * f(\text{Index})_{\text{Hct}})$$

(式A)

【0055】

20

[0071] ここで $\text{Int}_{x\%-\text{Hct}}$ は $x\%-\text{Hct}$ における切片であり、 $S_{x\%-\text{Hct}}$ は $x\%-\text{Hct}$ における勾配であり、 Int_{nm1} は正規化された切片であり、 $g(\text{Index})_{\text{Hct}}$ は $\%-\text{Hct}$ に関する切片に基づくインデックス関数であり、 S_{nm1} は正規化された勾配であり、 $f(\text{Index})_{\text{Hct}}$ は $\%-\text{Hct}$ に関する勾配に基づくインデックス関数である。このように、インデックス関数を用いてヘマトクリットを勾配および切片の両方に関連づける。この関係は、正規化された勾配 $S_{\text{nm1}} = S / S_{\text{ref}-\text{Hct}}$ に正規化された切片 $\text{Int}_{\text{nm1}} = \text{Int} / \text{Int}_{\text{ref}-\text{Hct}}$ を追加した形でヘマトクリットの作用に帰することができる勾配偏差を表す。また、その関係は $\%-\text{Hct}$ が唯一のエラー源であると仮定し、正規化は基準 $\%-\text{Hct}$ に関してである。しかし、1種類より多くのエラー源がその勾配および切片の偏差を引き起こしているようである。従って、その勾配の正規化は、ヘマトクリットから生じていようと他のエラー源から生じていようと逸脱した (deviated) 勾配に対してであり、全体的な基準相関勾配である S_{cal} により正規化される。

30

【0056】

[0072] 図4Aは、異なるグルコース濃度および0%、20%、45%および70% - Hctのヘマトクリット含有量が含まれる多数の全血試料に関する組み合わせたバイアスの低減を示す。その追加の電極からの電流はその分析の開始から約5.7秒後に測定された。その分析は約 25.3 ± 0.5 において実施され、45% - Hct値が中心として用いられた。式Aに関連して、以下の関係を用いた：

[0073]

40

【0057】

【化3】

$$S_{\text{nm1}} = S_{x\%-\text{Hct}} / S_{45\%-\text{Hct}} = f(\text{Index})_{\text{Hct}} = -6\text{E-}05(\text{Hct})^2 - 0.0089(\text{Hct}) + 1.5293$$

【0058】

および

[0074]

【0059】

【化4】

$$\text{Int}_{\text{nm1}} = \text{Int}_{x\%-\text{Hct}} / \text{Int}_{45\%-\text{Hct}} = g(\text{Index})_{\text{Hct}} = -0.2143 * (\text{Hct}) + 11.528$$

【0060】

50

ここで、(H c t) は追加の電極からの mV での出力シグナルを表し、 $S_{45\% - Hct}$ および $Int_{45\% - Hct}$ は、選択された中心ヘマトクリットである 45% - H c t における較正勾配および切片である。その補正は、25 の理想的な条件において、その分析の約 100% を $\pm 10\%$ 組み合わせバイアス限界 (combined bias limit) の範囲内に置いた。組み合わせバイアス限界は、基準値から離れて選択された境界内に入る分析の百分率を反映する性能限界である。

【0061】

[0075] 分析的出力シグナルおよび分析物濃度の間に線形または線形に近い関係を有するバイオセンサー系に関して、系のエラーはエラーをその基準相関からの勾配偏差の中に組み合わせることにより単純化することができる。図 4 B は、 S_{cal} 、 S_{hyp} 、 S_{corr} 、 A_{cal} 、および A の間の関係を示す。線 A は、勾配 S_{cal} を有し、バイオセンサー系からの電流値の形の出力シグナルをその試料に関して Y S I または他の基準計器から得られた分析物濃度値に関連づける基準相関を表す。バイオセンサー系による試料の分析の間に用いた場合、線 A の基準相関には不正確および / または不精密な分析物濃度値を提供する可能性のある 1 個以上のエラーを有する分析的出力シグナル電流値が含まれる可能性がある。線 B は、勾配 S_{hyp} を有し、バイオセンサー系から得られた電流値を基準計器から得られるような試料分析物濃度値と関連づける、エラーを補正された相関を表す。そのエラーを補正された相関は、その 1 種類以上のエラーを低減する、または実質的に排除するように調整または修正されている。S はこれらの相関線の間の勾配偏差であり、差として、または他の数学的演算子により表すことができる。A は、補正されていない、または修正されていない決定された分析物濃度値 (A_{cal}) とエラーを補正された、または修正された決定された分析物濃度値 (A_{corr}) の間の差である。

【0062】

[0076] 従って、S を用いる勾配補正方程式は次のように表すことができる：

[0077]

【0063】

【化 5】

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} \quad (式 1)$$

【0064】

[0078] ここで、 A_{corr} は修正された分析物濃度であり、i はバイオセンサー系からの出力シグナルの値であり、Int は基準相関方程式からの切片であり、 S_{cal} はその基準相関方程式からの勾配であり、S は S_{cal} とエラー無しでのその試料の分析物濃度を提供する分析的出力シグナル値に関する線の仮定的な勾配 (S_{hyp}) の間の勾配における偏差を表す。その基準相関方程式に関する Int および S_{cal} 値は、そのバイオセンサー系においてプログラム番号割り当て (program number assignment) (PNA) 表、別のルックアップ表、または同様のものとして実施されてよい。その方程式は、正規化して Int 項を削除することにより単純化することができる。少なくとも 1 個の勾配偏差値およびその分析的出力シグナルが含まれる他の勾配補正方程式を用いてもよい。本出願および特許請求の範囲全体にわたって示されている方程式には “=” の記号が含まれている可能性があるが、その記号は等価、関係、予測、または同様のものを表すために用いられている。

【0065】

[0079] 補正または修正無しでは、特定の分析的出力シグナル値は S_{hyp} のエラーを補正した線からの試料分析物濃度とは異なる S_{cal} の基準相関線からの試料分析物濃度を提供するであろう。 S_{hyp} のエラーを補正した線から得られた A_{corr} 値は、その試料中の分析物濃度のより正確な値を提供する。従って、式 1 は S を用いて電流値、 S_{cal} 、および Int を補正された分析物濃度に変換する。このようにして、そのパーセントバイアスを S を通して式 1 の中につなげることができる。そのパーセントバイアス値は、S のそのパーセントバイアスへのつながりを通してバイアス分布の中心へと引き

寄せることができる。Sはバイアスに応じるため、Sを変化させることはその試料の補正された分析物濃度に残っているバイアスの量に影響を及ぼす。

【0066】

[0080] Sの値を試料から実験により決定して代用として式1の中に入れる場合、それらの試料の決定された分析物濃度中のバイアスは完全に補正されるであろう。あるいは、Sの代わりに予測関数を用いるならば、その補正方程式が決定された分析物濃度におけるバイアスを修正する能力は、その予測関数から生成された値がどれだけうまくSと相関するかに依存するであろう。式1において、予測関数 $f(\text{predictor})$ をSの代わりに用いることができる。従って、式1は次のように書き換えることができる：

[0081]

【0067】

【化6】

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} = \frac{i - Int}{S_{cal} + f(\text{predictor})} = \frac{i - Int}{S_{cal} + b_1 * f(\text{Index}) + b_0} \quad (\text{式2})$$

【0068】

[0082] その予測関数 $f(\text{predictor})$ は $b_1 * f(\text{Index}) + b_0$ という一般形を有することができるが、他の値またはインデックスを $f(\text{Index})$ と組み合わせ用いて $f(\text{predictor})$ を与えることもできる。例えば、そのインデックス関数を b_1 および b_0 の一方または両方と共に、またはそれ無しで用いてその予測関数を与えることができるであろう。Sおよびそのインデックス関数が完全に相関する理論的状況に関して、 b_1 （勾配を表す）および b_0 （切片を表す）はそれぞれ1および0である。多数のインデックス関数を組み合わせその $f(\text{predictor})$ を、従ってその試料の修正された分析物濃度を与えることもできる。その試料の環境的および/または物理的特徴がその予測関数中に、インデックス関数の一部として、または他の方法でのどちらかで含まれてよい。同様に、二次出力シグナルがその予測関数中に、インデックス関数の一部として、または他の方法でのどちらかで含まれてよい。

【0069】

[0083] 勾配偏差 S、および/または関連するインデックス関数を正規化して分析物濃度の分析的出力シグナルとの相関における% - バイアスを表すことができる。従って、式1中の勾配偏差 Sをその基準相関方程式の勾配 S_{cal} により正規化することができる、結果として S / S_{cal} およびそのインデックス関数の間の補正相関がもたらされる。加えて、正規化された勾配偏差は多数の方法で、例えば S / S_{cal} または S / S_{cal} により表すことができ、ここで“S”は S_{cal} から逸脱したあらゆる勾配を表す。これらの表現は均等であり、1の差があり、従って $S / S_{cal} = 1 + S / S_{cal}$ である。正規化された勾配関数 S_{NML} がインデックス関数 $f(\text{Index})$ で置き換えられている関係は、次のように表すことができる：

[0084]

【0070】

【化7】

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} * (1 + \Delta S / S)} = \frac{i - Int}{S_{cal} * S_{NML}} = \frac{i - Int}{S_{cal} * f(\text{Index})} = \frac{i - Int}{S_{cal} * (d_1 * \text{Index} + d_0)} \quad (\text{式3})$$

【0071】

[0085] 図5Aは、 S / S_{cal} および追加の電極から得られた二次出力シグナル電流(Hct)が含まれるインデックス関数の間の関係を示す。異なるグルコース濃度および0%、20%、45%および70% - Hctのヘマトクリット含有量が含まれる多数の全血試料を分析した。その追加の電極からの出力電流は、その分析の開始から約5.7秒後に測定された。その分析は約 25.3 ± 0.5 において実施された。 S / S_{cal} およびインデックス関数 $f(\text{Index}) = 0.000417(\text{Hct}) - 0.80$

1 3 0 5 の間に、約 0 . 9 1 の R^2 値を有する線形の関係が観察された。より大きい R^2 値は、そのインデックス関数が記述されている S / S_{cal} においてよりよいことを反映している。その相関から、以下の方程式を用いて、修正されたグルコース濃度 G_{corr} が決定された：

[0086]

【 0 0 7 2 】

【 化 8 】

$$G_{corr} = (i-Int)/[S_{cal}*(1 + f(index)_{Hct})] = (i-Int)/[S_{cal}*(1 + 0.000417(Hct) - 0.801305)]$$

(式 4)

10

【 0 0 7 3 】

ここで、 I_{nt} が 0 に等しい、または 0 に近い場合、 I_{nt} はその方程式から省くことができる。

[0087] 図 5 B は、その追加の電極から測定される二次出力シグナル電流を用いた補正により提供された組み合わせたバイアスの低減を示す。その補正はその分析の約 9 5 % を $\pm 1 0$ % 組み合わせバイアス限界の範囲内に置いた。

【 0 0 7 4 】

[0088] 図 5 C は、2 5 における図 5 A で用いた全血試料に関する異なるインデックス関数を用いた勾配の補正の結果もたらされた組み合わせたバイアスの低減を比較する。そのグラフは、修正されていないデータ (comp - 0)、 G_{raw} による交差項を有する組み合わせた比率インデックスによってのみ修正されたデータ (comp - R)、追加の電極から得られた二次出力電流によってのみ修正されたデータ (comp - Hct)、ならびに多数の比率項、追加の電極の電流、および他のエラーパラメーターが含まれる複合インデックス関数で修正されたデータ (comp - Hct / R) から決定されたグルコース濃度を示す。下記の表 1 は、 $\pm 1 5 . 4$ 、 $\pm 1 0 . 4$ 、および $\pm 5 . 4$ 組み合わせバイアス限界の範囲内に入るその分析の百分率を示す。表 1 は、多数の比率項が含まれるが非分析的出力電流からのエラーパラメーターを欠く複合インデックス関数から得られた結果を示す (comp - C1)。

20

【 0 0 7 5 】

30

[0089]

【 0 0 7 6 】

【 表 1 】

表 1—補正の比較—等温条件

補正	± 15.4	± 10.4	± 5.4
Comp-0	66.7	58.9	47.8
Comp-R	95.6	87.8	66.1
Comp-Hct	100	95	77.2
Comp-Hct/R	100	100	97.2

40

【 0 0 7 7 】

[0090] 補正無しでは、その分析は、その決定されたグルコース濃度の約 6 7 % がおよそ $\pm 1 5$ % 組み合わせバイアス限界の範囲内にあり、そのグルコース濃度の約 4 8 % がおよそ ± 5 % 組み合わせバイアス限界の範囲内にある結果をもたらした。その複合インデックス関数単独および追加の電極からの電流値を用いるインデックス関数は、それぞれ

50

そのバイアス限界内にある決定されたグルコース濃度を増大させた。しかし、そのバイオセンサー系がおおよそ±5%組み合わせバイアス限界の範囲内にあるグルコース濃度を提供する能力を著しく向上させたのは、追加の電極の電流が含まれる複合インデックス関数の組み合わせを用いた勾配補正であった。

【0078】

[0091] 補正無しのバイオセンサー系はその分析の半分未満をおおよそ±5%組み合わせバイアス限界の範囲内に入らせたが、Comp-Hct/Cl修正法はその分析のおおよそ97%をおおよそ±5%組み合わせバイアス限界の範囲内に入らせた - これは測定性能における100%より大きい向上である(97-48/48*100)。その望まれるバイアス限界の外にある読みの数を低減することにより、例えば血中グルコースを監視している際に得られた読みのより多くを患者による正確な療法のために用いることができるであろう。加えて、その患者がその分析を捨てて繰り返す必要性も低減することができる。例えば、おおよそ±5%組み合わせバイアス限界の測定性能カットオフにおいて、患者はComp-Hct/Cl補正を用いるグルコースバイオセンサー系から実施された分析の約3%だけを捨てて繰り返しさえすればよいであろう。補正を欠く同じグルコースバイオセンサー系は、おおよそ±5%組み合わせバイアス限界においてそのグルコース分析のおおよそ51%を捨てることを必要とし、その補正されていない系をおおよそ±5%組み合わせバイアス限界の測定性能カットオフの達成に関して事実上使い物にならなくする。

【0079】

[0092] 図6Aは、 S/S_{cal} と追加の電極から得られた二次出力シグナル電流(Hct)および温度をエラーパラメーターとして含むインデックス関数の間の関係を示す。異なるグルコース濃度および約0%、20%、45%および70%-Hctのヘマトクリット含有量が含まれる多数の全血試料を、約15、23、および30で分析した。追加の電極からの電流を、その分析の開始から約7秒後に測定した。約0.96の R^2 値を有する線形の関係が、 S/S_{cal} およびインデックス関数 $f(Index)_{T,Hct}$
$$= -1.27335 + 0.00038423(Hct) + 0.0196054(Temp) + 0.00000189(Temp)(Hct)$$
の間に観察された。その相関から、2つの形の正規化された勾配偏差 S/S_{cal} および S/S_{cal} を表す次の方程式のどちらかを用いて、修正されたグルコース濃度 G_{corr} を決定した：

[0093]

【0080】

【化9】

$$G_{corr} = (i-Int)/S_{cal}*[1+f(Index)_{T,Hct}] = i/S_{cal}*[1+(-1.27335 + 0.00038423(Hct) + 0.0196054(Temp) + 0.00000189(Temp)(Hct))]$$

(式5)

【0081】

、および

[0094]

【0082】

【化10】

$$G_{corr} = (i-Int)/[S_{cal}*f(Index)_{T,Hct}] = i/S_{cal}*(-0.27335 + 0.00038423(Hct) + 0.0196054(T) + 0.00000189(T)(Hct))]$$

(式6)

【0083】

ここで、Intが0に等しい、または0に近い場合、Intはその方程式から省くことができる。その2つのインデックス関数の定数項には“1”だけの差があり、残りの項およびそれらの係数は同じである。

【0084】

[0095] 図 6 B は、その追加の電極から測定された二次出力シグナル電流および温度を用いるインデックス関数による補正により提供される組み合わせたバイアスの低減を示す。その方法は、23 での分析の約 93%、30 での分析の約 81%、および 15 での分析の約 78%を ± 10% 組み合わせバイアス限界の範囲内に置いた。

【 0 0 8 5 】

[0096] その追加の電極からの二次出力シグナル電流および比率インデックスはヘマトクリットの作用に応じるため、その比率インデックスをそのインデックス関数に加えることはそのヘマトクリットの作用の向上した補正を提供する可能性がある。温度 (Temp)、追加の電極からの二次出力シグナル (Hct)、および分析的出力シグナルから引き出された比率インデックスを項として用いる複合インデックス関数は、同じ血液試料に関して次のように決定された：

[0097]

【 0 0 8 6 】

【 化 1 1 】

$$\begin{aligned} f(\text{CIndex})_{T, \text{HCT}, R_{x/y}} = & 6.0133 - 0.009708(\text{Hct}) + 0.84614(\text{Temp}) + \\ & 0.77235(R3/2) + 16.313(R4/3) - 19.912(R5/3) - 29.872(R6/5) + 25.376R6/4 - \\ & 0.012671(\text{Temp})(R3/2) - 1.03025(\text{Temp})(R5/4) + 0.12934(\text{Temp})(R5/3) - \\ & 0.6397(\text{Temp})(R6/5) + 0.72278(\text{Temp})(R6/4) - 6.0217e-4(\text{Hct})(R3/2) - \\ & 0.015272(\text{Hct})(R4/3) + 0.008254(\text{Hct})(R5/4) + 0.016889(\text{Hct})(R5/3) + \\ & 0.027849(\text{Hct})(R6/5) - 0.026892(\text{Hct})(R6/4) \end{aligned}$$

(式 7)

【 0 0 8 7 】

[0098] 図 6 C は、式 7 の複合インデックス関数および $S / S_{c a l}$ の間の相関を示す。その関数からの複合インデックス値が $S_{c a l}$ 値にどれだけうまく一致するかを反映する R^2 値は 0.9858 であった。図 6 D は、式 7 の複合インデックス関数を用いた補正により提供される組み合わせたバイアスの低減を示す。その方法は、23 での分析の約 100%、30 での分析の約 98%、および 15 での分析の約 98%を ± 10% 組み合わせバイアス限界の範囲内に置いた。

【 0 0 8 8 】

[0099] $S / S_{c a l}$ およびそのインデックス関数の間の相関は、未処理グルコース項 $G_{r a w}$ をそのインデックス関数に加えることにより向上させることができる。温度 (Temp)、追加の電極からの二次出力シグナル (Hct)、分析的出力シグナルから引き出された比率インデックス、および $G_{r a w}$ を項として用いる複合インデックス関数は、同じ血液試料に関して次のように決定された：

[00100]

【 0 0 8 9 】

【 化 1 2 】

$$\begin{aligned} f(\text{CIndex})_{T, \text{HCT}, R_{x/y}, G_{raw}} = & 27.407 - (0.0138549)(\text{Hct}) - (0.89007)(R4/3) \\ & - (23.859)(R5/4) - (28.142)(R6/5) + (24.517)(R6/4) + (3.7e-7)(\text{Hct})(G_{raw}) - \\ & (0.010225)(R4/3)(G_{raw}) + (0.010064)(R5/3)(G_{raw}) + (0.009588)(R6/5)(G_{raw}) - \\ & (0.009867)(R6/4)(G_{raw}) + (5.07e-6)(\text{Temp})(\text{Hct}) + (0.037249)(\text{Temp})(R5/3) - \\ & (0.028559)(\text{Temp})(R6/5) + (0.0123729)(\text{Hct})(R5/4) + (0.0146003)(\text{Hct})(R6/5) - \\ & (0.0128883)(\text{Hct})(R6/4) \end{aligned}$$

(式 8)

10

20

30

40

50

【 0 0 9 0 】

[00101] 図 6 E は、式 8 の複合インデックス関数および $S / S_{c a l}$ の間の相関を示す。その関数からの複合インデックス値が $S_{c a l}$ 値にどれだけうまく一致するかを反映する R^2 値は 0.9953 であった。図 6 F は、式 8 の複合インデックス関数を用いた補正により提供される組み合わせたバイアスの低減を示す。その方法は、23 での分析の約 100%、30 での分析の約 100%、および 15 での分析の約 98% を $\pm 10\%$ 組み合わせバイアス限界の範囲内に置くことができた。下記の表 2 は、同じ血液試料に関する式 5 または式 6 のインデックス関数による勾配補正からの結果と式 7 および式 8 の複合関数による勾配補正からの結果を比較する。

【 0 0 9 1 】

[00102]

【 0 0 9 2 】

【表 2】

表 2—補正の比較—温度およびヘマトクリット

温度, °C	性能の判定基準	インデックス関数 $f(T, H)$	インデックス関数 $f(T, H, R_{x/y})$	インデックス関数 $f(T, H, R_{x/y}, G_{raw})$
23° C	平均%-バイアス	-0.137	-1.160	-0.684
	SD, %-バイアス	6.014	3.409	2.566
	%-in $\pm 10\%$	93	100	100
	%-in $\pm 5\%$	47	84	94
30° C	平均%-バイアス	-0.083	-1.345	-0.525
	SD, %-バイアス	7.488	3.627	2.052
	%-in $\pm 10\%$	81	98	100.0
	%-in $\pm 5\%$	46	88	98
15° C	平均%-バイアス	1.514	-0.753	1.483
	SD, %-バイアス	6.933	5.114	3.923
	%-in $\pm 10\%$	78	98	98
	%-in $\pm 5\%$	54	57	86
$\Delta S/S_{cal}$ との全体的な相関、 R^2		0.9575	0.9858	0.9953

【 0 0 9 3 】

[00103] $\pm 10\%$ 組み合わせバイアス限界において、約 26% ($20 / 78 * 100$) の測定性能の向上が、最も低い温度である 15 においてそのインデックス関数への比率インデックスの追加により観察された。23 および 30 において、それぞれ約 21% ($17 / 81 * 100$) および約 8% ($7 / 93 * 100$) の測定性能の向上が、そのインデックス関数への比率インデックスの追加により観察された。従って、その温度範囲にわたって、平均約 18% ($26 + 21 + 8 / 3 * 100$) の測定性能の向上が観察され、より低い温度において最も大きい向上が観察された。 G_{raw} およびその交差項をそのインデックス関数中に含ませることにより、さらなる向上が観察された。

【 0 0 9 4 】

[00104] $\pm 5\%$ 組み合わせバイアス限界において、その比率インデックスを欠くインデックス関数はその分析の 50% 未満 ($47 + 46 + 54 / 3$) をその限界の範囲内に置くことができた。15 以外では、その比率インデックスの追加は $\pm 5\%$ 組み合わせバイアス限界の範囲内の分析の数をほぼ 2 倍にし、この方法を $\pm 5\%$ バイアス限界の測定性能を提供するバイオセンサー系における使用に適したものにす。 G_{raw} およびその交差項の追加は 23 および 30 での分析における継続した向上を提供し、低温の 15 における分析を 86% に至るまでその $\pm 5\%$ 組み合わせバイアス限界の範囲内に入れた。平均すると分析の約 93% ($94 + 98 + 86 / 3$) が $\pm 5\%$ 組み合わせバイアス限界の範囲内に含まれており、インデックス関数中に G_{raw} およびその交差項が含まれる方法は $\pm 5\%$ バイアス限界の測定性能を提供するバイオセンサー系における使用により適しているであろう。

【 0 0 9 5 】

【00105】 図 7 A は、生物学的流体の試料中の分析物濃度を決定するバイオセンサー系 7 0 0 の図式的表現を示す。バイオセンサー系 7 0 0 には、測定装置 7 0 2 および試験センサー 7 0 4 が含まれ、それはベンチトップ型の装置、携帯用もしくは手持ち式の装置、または同様のものが含まれるあらゆる分析機器において実施されてよい。その測定装置 7 0 2 および試験センサー 7 0 4 は、電気化学的センサー系、光学的センサー系、それらの組み合わせ、または同様のものを実施するように適合されていてよい。そのバイオセンサー系 7 0 0 は、分析的および二次出力シグナルから分析物濃度を決定するために、少なくとも 1 個の勾配偏差値を用いて相関を調整する。その勾配偏差で調整された相関は、その試料の分析物濃度の決定においてバイオセンサー系 7 0 0 の測定性能を向上させることができる。そのバイオセンサー系 7 0 0 は、グルコース、尿酸、ラクテート、コレステロール、ビリルビン、および同様のものの濃度を含め、分析物濃度を決定するために利用することができる。特定の構成を示したが、そのバイオセンサー系 7 0 0 は、追加の構成要素を有する構成を含め、他の構成を有してよい。

10

【 0 0 9 6 】

【00106】 その試験センサー 7 0 4 は、リザーバー 7 0 8 および開口部 7 1 2 を有する流路 7 1 0 を形成する基部 7 0 6 を有する。そのリザーバー 7 0 8 および流路 7 1 0 は、孔を有する蓋により覆われていてよい。そのリザーバー 7 0 8 は部分的に囲い込まれる体積を定める。そのリザーバー 7 0 8 は、液体試料の保持を助ける組成物、例えば水膨潤性ポリマーまたは多孔質ポリマー母材を含有していてよい。試薬はそのリザーバー 7 0 8 および / または流路 7 1 0 中に置かれていてよい。その試薬には 1 種類以上の酵素、結合剤、媒介物質、および同様の種が含まれていてよい。その試薬には光学系のための化学的指示薬が含まれていてよい。その試験センサー 7 0 4 は他の構成を有してよい。

20

【 0 0 9 7 】

【00107】 光学センサー系において、試料インターフェイス 7 1 4 はその試料を見るための光学的な入り口 (optical portal) または開き口 (aperture) を有する。その光学的な入り口は、本質的に透明な物質により覆われていてよい。その試料インターフェイス 7 1 4 は、リザーバー 7 0 8 の反対側に光学的な入り口を有していてよい。

【 0 0 9 8 】

【00108】 電気化学系において、その試料インターフェイス 7 1 4 は、作用電極 7 3 2 および対電極 7 3 4 に接続された伝導体を有し、それから分析的出力シグナルを測定することができる。その試料インターフェイス 7 1 4 には、それから二次出力シグナルを測定することができる 1 個以上の追加の電極 7 3 6 に接続された伝導体も含まれていてよい。その電極は実質的に同じ面にあってよく、または 1 つより多くの面にあってよい。その電極は、リザーバー 7 0 8 を形成する基部 7 0 6 の表面上に配置されていてよい。その電極は、そのリザーバー 7 0 8 の中へと延びていて、または突き出ている。誘電層が部分的にその伝導体および / またはその電極を覆っていてよい。その試料インターフェイス 7 1 4 は他の電極および伝導体を有してよい。

30

【 0 0 9 9 】

【00109】 その測定装置 7 0 2 には、センサーインターフェイス 7 1 8 および表示装置 7 2 0 に接続された電気回路 7 1 6 が含まれる。その電気回路 7 1 6 には、シグナル発生装置 7 2 4、任意の温度センサー 7 2 6、および記憶媒体 7 2 8 に接続された処理装置 7 2 2 が含まれる。

40

【 0 1 0 0 】

【00110】 そのシグナル発生装置 7 2 4 は処理装置 7 2 2 に応答してセンサーインターフェイス 7 1 8 に電気的入力シグナルを与える。光学系では、その電気的入力シグナルを用いてセンサーインターフェイス 7 1 8 中の検出装置および光源を操作または制御することができる。電気化学系では、その電気的入力シグナルはセンサーインターフェイス 7 1 8 により試料インターフェイス 7 1 4 へと伝えられて、電気的入力シグナルをその生物学的流体の試料に印加することができる。その電気的入力シグナルは電位または電流であっ

50

てよく、一定、可変、またはACシグナルがDCシグナルオフセットと共に印加される場合のようにその組み合わせであってよい。その電気的入力シグナルは単一パルスとして、または多重パルス、シークエンス、もしくはサイクルで印加されてよい。そのシグナル発生装置724は発生装置-記録装置としてそのセンサーインターフェイスからの出力シグナルを記録してもよい。

【0101】

[00111] その任意の温度センサー726は、その試験センサー704のリザーバー中の試料の温度を決定する。その試料の温度は、測定する、出力シグナルから計算する、または周囲温度もしくはそのバイオセンサー系を実施する装置の温度の測定値と同じ、もしくはそれと類似していると仮定することができる。その温度はサーミスター、温度計、または他の温度を感知する装置を用いて測定されてよい。他の技法を用いてその試料の温度を決定することもできる。

10

【0102】

[00112] その記憶媒体728は、磁気、光学、または半導体メモリー、別の記憶装置、または同様のものであってよい。その記憶媒体728は固定されたメモリー装置、取り外し可能なメモリー装置、例えばメモリーカードであってよく、遠隔アクセス等をされてよい。

【0103】

[00113] その処理装置722は、記憶媒体728中に記憶されたコンピューターで読み取り可能なソフトウェアコードおよびデータを用いてその分析物の分析およびデータ処理を実施する。その処理装置722は、センサーインターフェイス718における試験センサー704の存在、その試験センサー704への試料の適用に応じて、使用者の入力に応じて、等で分析物の分析を開始してよい。その処理装置722は、そのセンサーインターフェイス718に電気的入力シグナルを提供するようにそのシグナル発生装置724に指示する。その処理装置722は、その温度センサー726から試料の温度を受け取る。その処理装置722は、そのセンサーインターフェイス718から出力シグナルを受け取る。その出力シグナルは、その試料中の分析物の反応に応じて生成される。その出力シグナルは、光学系、電気化学系、または同様のものを用いて生成されてよい。その処理装置722は、前に論じたような相関方程式を用いて出力シグナルから勾配偏差補正された分析物濃度を決定する。その分析物の分析の結果は表示装置720に出力されてよく、記憶媒体728中に記憶されてよい。

20

30

【0104】

[00114] 分析物濃度および出力シグナルの間の相関方程式は、図表を用いて、数学的に、それらの組み合わせで、等で表されてよい。相関方程式には1個以上のインデックス関数が含まれていてよい。相関方程式は、記憶媒体728中に記憶されたプログラム番号(PNA)表、別のルックアップ表、または同様のものにより表されてよい。定数および重み係数もその記憶媒体728中に記憶されていてよい。その分析物の分析の実施に関する説示は、記憶媒体728中に記憶されたコンピューターで読み取り可能なソフトウェアコードにより提供されてよい。そのコードは、本明細書で記述した機能性を記述する、または制御する目的コードまたはあらゆる他のコードであってよい。その分析物の分析からのデータに、処理装置722において、減衰率、K定数、比率、関数、および同様のものの決定を含む、1種類以上のデータ処理を施すことができる。

40

【0105】

[00115] 電気化学系において、そのセンサーインターフェイス718は、試験センサー704の試料インターフェイス714中の伝導体と接続する、または電気的に通信する接点を有する。そのセンサーインターフェイス718は、そのシグナル発生装置724からの電気的入力シグナルを、その接点を通してその試料インターフェイス714中のコネクターに伝える。そのセンサーインターフェイス718は、その試料からの出力シグナルも、その接点を通してその処理装置722および/またはシグナル発生装置724に伝える。

50

【 0 1 0 6 】

[00116] 光吸収および光生成光学系において、そのセンサーインターフェイス 7 1 8 には光を集める、および測定する検出装置が含まれる。その検出装置は、その試料インターフェイス 7 1 4 中の光学的入り口を通してその液体センサーから光を受け取る。光吸収光学系において、そのセンサーインターフェイス 7 1 8 には光源、例えばレーザー、発光ダイオード、または同様のものも含まれる。その入射ビームはその反応生成物による吸収に関して選択された波長を有してよい。そのセンサーインターフェイス 7 1 8 は光源からの入射ビームをその試料インターフェイス 7 1 4 中の光学的入り口を通して方向付ける。その検出装置は、その試料から反射されて戻ってくる光を受け取るために、その光学的入り口に対して例えば 45° の角度で位置してよい。その検出装置は、その試料を 10 通って伝わる光を受け取るために、その試料のその光源から他方の側にある光学的入り口に隣接して位置してよい。その検出装置は、反射した、および / または伝わった光を受け取るために、別の位置に位置してよい。

【 0 1 0 7 】

[00117] その表示装置 7 2 0 はアナログまたはデジタルであってよい。その表示装置 7 2 0 には、LCD、LED、OLED、真空蛍光、または数値的な読みを示すのに適した他の表示装置が含まれてよい。他の表示装置を用いてもよい。その表示装置 7 2 0 はその処理装置 7 2 2 と電氣的に通信する。その表示装置 7 2 0 は、例えばその処理装置 7 2 2 との無線通信状態にある場合に、その測定装置 7 0 2 から分離してよい。あるいは、その表示装置 7 2 0 は、例えばその測定装置 7 0 2 が遠隔コンピューティング装置、 20 薬物投与ポンプ、および同様のものと電氣的に通信する場合に、その測定装置 7 0 2 から取り外されてよい。

【 0 1 0 8 】

[00118] 使用において、分析のための液体試料を、その開口部 7 1 2 にその液体を導入することにより、そのリザーバー 7 0 8 の中に移す。その液体試料はその流路 7 1 0 を通って流れ、先に含有されていた空気を追い出しながらそのリザーバー 7 0 8 を満たす。その液体試料はその流路 7 1 0 および / またはリザーバー 7 0 8 の中に置かれていた試薬と化学的に反応する。

【 0 1 0 9 】

[00119] その試験センサー 7 0 2 はその測定装置 7 0 2 に隣接して配置される。隣接には、その試料インターフェイス 7 1 4 がそのセンサーインターフェイス 7 1 8 と電氣的および / または光学的通信状態にある位置が含まれる。電氣的通信には、そのセンサーインターフェイス 7 1 8 中の接点およびその試料インターフェイス 7 1 4 中の伝導体の間の入力および / または出力シグナルの移動が含まれる。光学的通信には、その試料インターフェイス 7 1 4 中の光学的入り口およびそのセンサーインターフェイス 7 1 8 中の検出装置の間の光の移動が含まれる。光学的通信には、その試料インターフェイス 7 1 4 中の光学的入り口およびそのセンサーインターフェイス 7 1 8 中の光源の間の光の移動も含まれる。 30

【 0 1 1 0 】

[00120] その処理装置 7 2 2 はその温度センサー 7 2 6 から試料の温度を受け取る。 40 その処理装置 7 2 2 はそのセンサーインターフェイス 7 1 8 に入力シグナルを提供するようにそのシグナル発生装置 7 2 4 に指示する。光学系では、そのセンサーインターフェイス 7 1 8 はその入力シグナルに応じてその検出装置および光源を操作する。電気化学系では、そのセンサーインターフェイス 7 1 8 はその試料インターフェイス 7 1 4 を通してその試料に入力シグナルを提供する。その処理装置 7 2 2 は、前に論じたように、その試料中の分析物のレドックス反応に応じて生成された出力シグナルを受け取る。

【 0 1 1 1 】

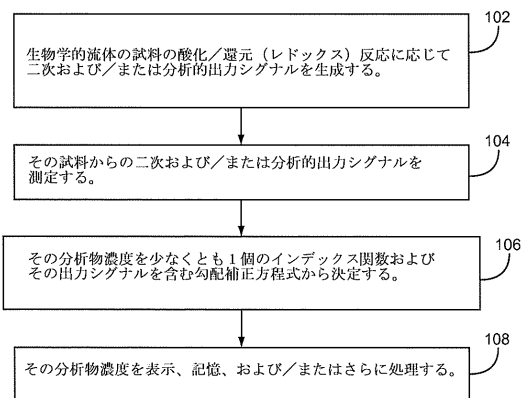
[00121] その処理装置 7 2 2 は、その試料の分析物濃度を決定する。その測定装置は、分析物濃度および出力シグナルの間の相関を、少なくとも 1 個の勾配偏差値を用いて調整する。その分析物濃度はその勾配で調整された相関およびその出力シグナルから決定さ 50

れる。前に論じたように、正規化の技法を用いてもよい。

【 0 1 1 2 】

[00122] 本発明の様々な態様を記述したが、本発明の範囲内で他の態様および実施が可能であることは当業者には明らかであろう。

【 図 1 】



【 図 2 - 1 】

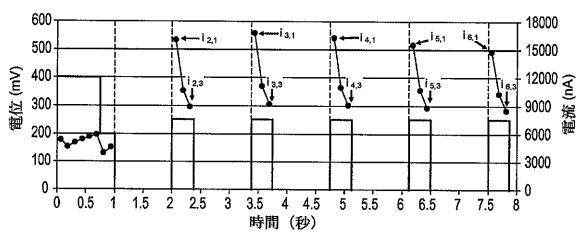


図 2 A

【 図 2 - 2 】

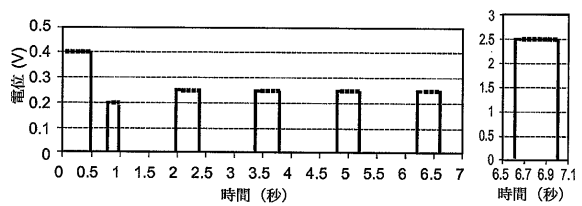


図 2 B

【 図 2 - 3 】

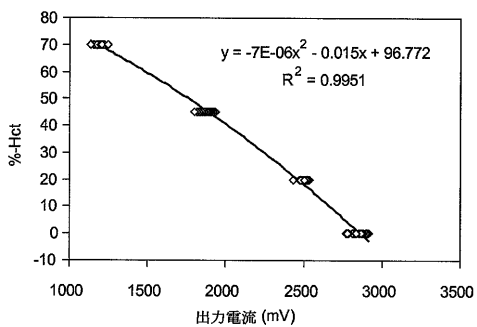
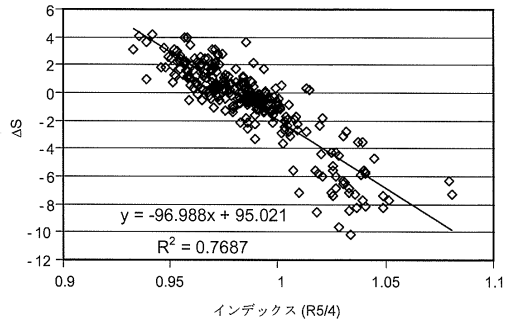
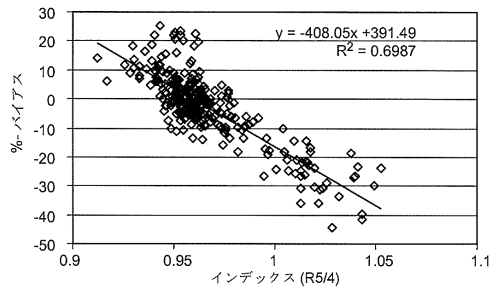


図 2 C

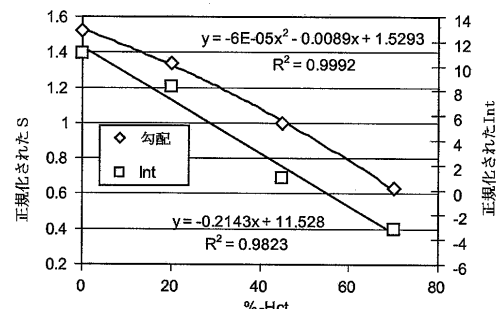
【図 3 - 1】



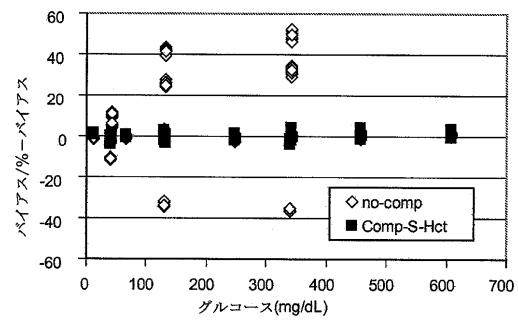
【図 3 - 2】



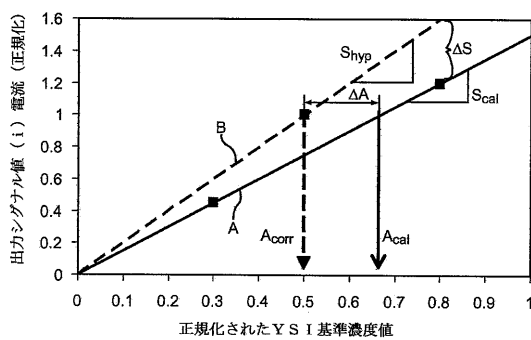
【図 3 - 3】



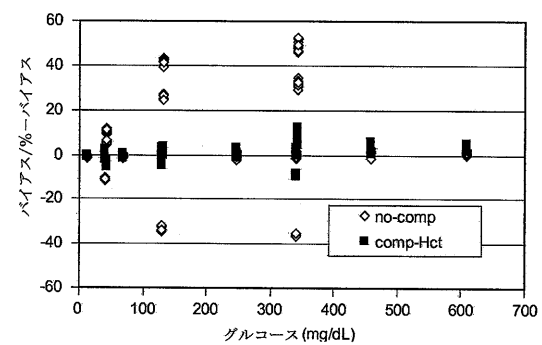
【図 4 - 1】



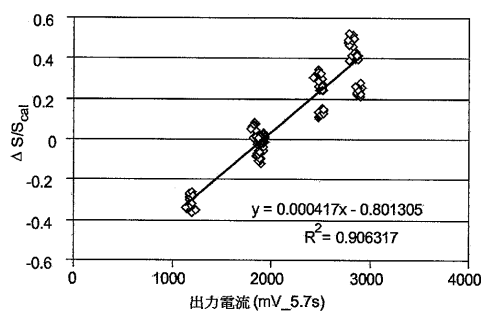
【図 4 - 2】



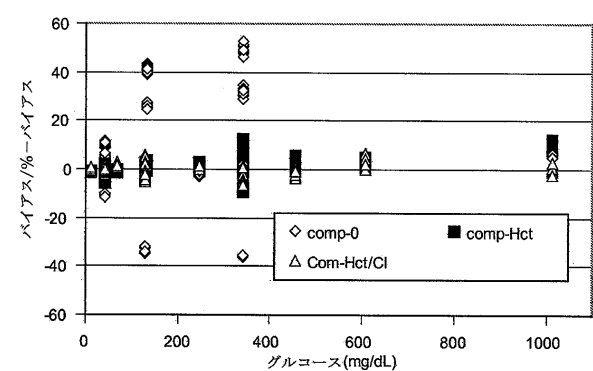
【図 5 - 2】



【図 5 - 1】



【図 5 - 3】



【図 6 - 1】

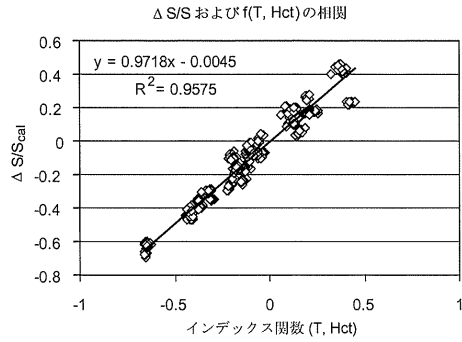


図 6 A

【図 6 - 3】

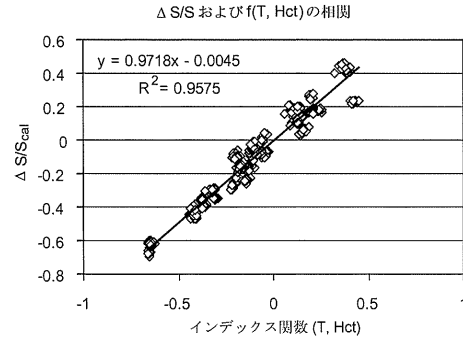


図 6 A

【図 6 - 2】

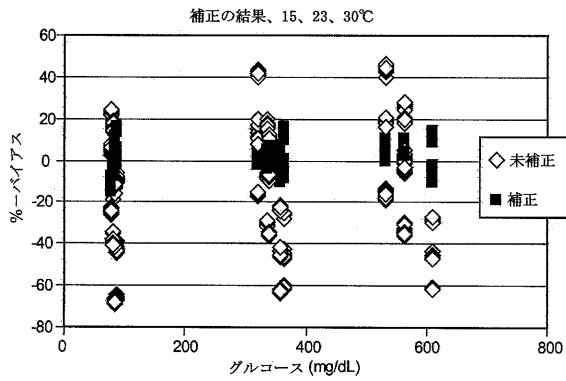


図 6 B

【図 6 - 4】

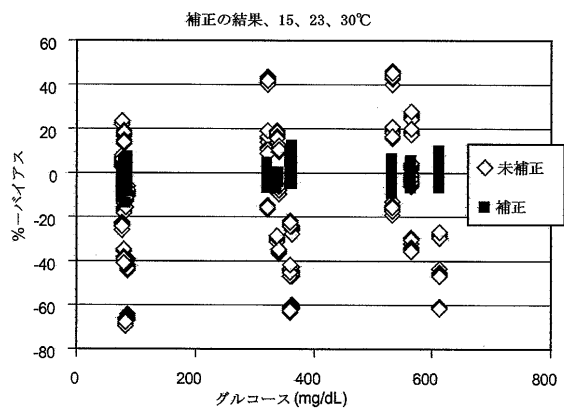


図 6 D

【図 6 - 5】

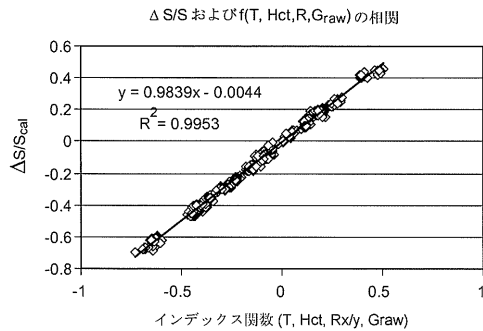


図 6 E

【図 7】

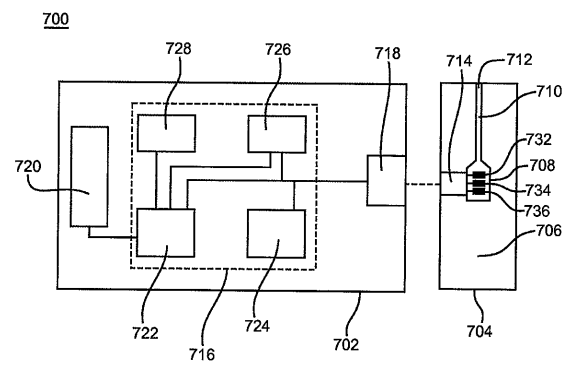


図 7 A

【図 6 - 6】

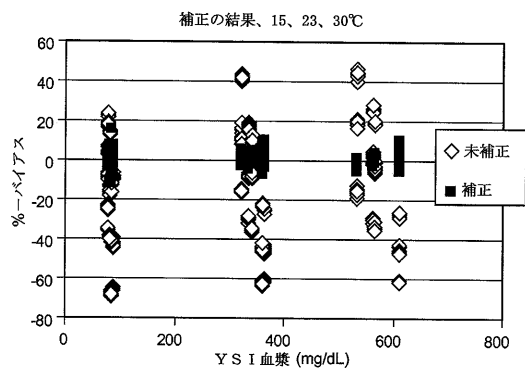


図 6 F

フロントページの続き

(74)代理人 100157923

弁理士 鶴喰 寿孝

(72)発明者 ホワーン, ディジア

アメリカ合衆国インディアナ州46530, グレンジャー, パドック・ドライブ 51786

(72)発明者 ウー, ピーン

アメリカ合衆国インディアナ州46530, グレンジャー, ショアライン・ドライブ 14374

審査官 黒田 浩一

(56)参考文献 国際公開第2009/108239(WO, A2)

特開2005-156316(JP, A)

特表2009-528540(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/26 - 27/49