

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5604298号
(P5604298)

(45) 発行日 平成26年10月8日(2014.10.8)

(24) 登録日 平成26年8月29日(2014.8.29)

(51) Int.Cl.

F 1

GO 1 N 27/26	(2006.01)	GO 1 N 27/26	3 8 1 A
GO 1 N 27/327	(2006.01)	GO 1 N 27/30	3 5 1
GO 1 N 27/416	(2006.01)	GO 1 N 27/46	3 3 8

請求項の数 14 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2010-518401 (P2010-518401)
(86) (22) 出願日	平成20年7月25日 (2008.7.25)
(65) 公表番号	特表2010-534838 (P2010-534838A)
(43) 公表日	平成22年11月11日 (2010.11.11)
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/071128
(87) 國際公開番号	W02009/015316
(87) 國際公開日	平成21年1月29日 (2009.1.29)
審査請求日	平成23年7月22日 (2011.7.22)
(31) 優先権主張番号	60/952,076
(32) 優先日	平成19年7月26日 (2007.7.26)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	504144529 ニプロ ダイアグナスティックス, インコ ーポレーテッド アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 3 0 9 、フォート ローダデール、エヌ. ダブリ ュー. 5 5 コート 2 4 0 0
(74) 代理人	100129425 弁理士 小川 譲晃
(72) 発明者	デング, デイヴィッド, ゼット. アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 3 2 7 、ウェストン、ナンディナ ドライブ 9 5 9

審査官 野村 伸雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 時間分解電流測定法を用いて被分析物の濃度を測定する方法及びシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被分析物を含有する液体サンプルに、励起電圧を印加し、複数の時点で前記励起電圧と関連する複数の第1電流値を測定するステップ(210)を含む被分析物の濃度を測定する方法(200)であって、

第1時間セグメント中に測定した前記複数の第1電流値を第1目標範囲と関連する電流値範囲と比較するステップと、

前記複数の第1電流値が前記第1目標範囲と関連する電流値範囲内にあるときは、未来時点での第1予測電流値及び第1較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定し、かつ、前記第1予測電流値は、前記複数の第1電流値に基づいて推定された電流減衰曲線を用いて決定される、ステップと、

前記複数の第1電流値が前記第1目標範囲と関連する電流値範囲外にあるときは、前記第1予測電流値とは異なる未来時点での第2予測電流値と、第2較正曲線とに基づいて被分析物濃度を決定するステップと、

を含んで構成されることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記複数の第1電流値が前記第1目標範囲と関連する電流値範囲外にあるときは、第2時間セグメント中に測定された複数の第2電流値を第2目標範囲と関連する電流値範囲と比較するステップと、

前記複数の第2電流値が前記第2目標範囲と関連する電流値範囲内であるときは、前記

10

20

第2予測電流値及び前記第2較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定し、かつ、前記第2予測電流値は、前記複数の第2電流値に基づいて推定された電流減衰曲線を用いて決定される、ステップ(250)と、

前記複数の第2電流値が前記第2目標範囲と関連する電流値範囲外にあるときは、前記第1予測電流値及び前記第2予測電流値とは異なる未来時点での第3予測電流値と、第3較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定するステップ(270)と、
をさらに含んで構成される、

請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記複数の第2電流値が前記第2目標範囲と関連する電流値範囲外にあるときは、第3時間セグメント中に測定された複数の第3電流値を第3目標範囲と関連する電流値範囲と比較するステップ(260)と、

前記複数の第3電流値が前記第3目標範囲と関連する電流値範囲内であるときは、前記第3予測電流値及び前記第3較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定し、かつ、前記第3予測電流値は、前記複数の第3電流値に基づいて推定された電流減衰曲線を用いて決定される、ステップ(270)と、

前記複数の第3電流値が前記第3目標範囲と関連する電流値範囲外にあるときは、第4時間セグメント中に測定された複数の第4電流値を第4目標範囲と関連する電流値範囲と比較し、前記第1予測電流値、前記第2予測電流値及び前記第3予測電流値とは異なる未来時点での第4予測電流値と、第4較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定するステップと、

をさらに含んで構成される、

請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記液体サンプルは、酵素及びメディエータを含む請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記酵素は、グルコースオキシダーゼ及びグルコースデヒドロゲナーゼの少なくとも1つであり、前記メディエータは、フェリシアン化カリウム及びヘキサンミンルテニウムの少なくとも1つである請求項4に記載の方法。

【請求項6】

液体サンプル中の被分析物の濃度を測定するシステム(100)であって、

前記被分析物を含有する液体サンプルに励起電圧を印加するよう形成された1組の電極(22,24)と、

プロセッサと、

を含んで構成され、

前記プロセッサは、

複数の時点で前記励起電圧と関連する複数の第1電流値を測定し(210)、

第1時間セグメント中に測定した前記複数の第1電流値を第1目標範囲と関連する電流値範囲と比較し(220)、

前記複数の第1電流値が前記第1目標範囲と関連する電流値範囲内であるときは、未来時点での第1予測電流値及び第1較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定し、かつ、前記第1予測電流値は、前記複数の第1電流値に基づいて推定された電流減衰曲線を用いて決定され(230)、

一方、前記複数の第1電流値が前記第1目標範囲と関連する電流値範囲外にあるときは、前記第1予測電流値とは異なる未来時点での第2予測電流値と、第2較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定する(250,270)

ように構成される、

システム。

【請求項7】

前記プロセッサは、さらに、

10

20

30

40

50

前記複数の第1電流値が前記第1目標範囲と関連する電流値範囲外にあるときは、第2時間セグメント中に測定された複数の第2電流値を第2目標範囲と関連する電流値範囲と比較し(240)、

前記複数の第2電流値が前記第2目標範囲と関連する電流値範囲内であるときは、前記第2予測電流値及び前記第2較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定し、かつ、前記第2予測電流値は、前記複数の第2電流値に基づいて推定された電流減衰曲線を用いて決定し、

前記複数の第2電流値が前記第2目標範囲と関連する電流値範囲外にあるときは、前記第1予測電流値及び前記第2予測電流値とは異なる未来時点での第3予測電流値と、第3較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定する

10

ように構成される、

請求項6に記載のシステム。

【請求項8】

前記プロセッサは、さらに、

前記複数の第2電流値が前記第2目標範囲と関連する電流値範囲外にあるときは、第3時間セグメント中に測定された複数の第3電流値を第3目標範囲と関連する電流値範囲と比較し、

前記複数の第3電流値が前記第3目標範囲と関連する電流値範囲内であるときは、前記第3予測電流値及び前記第3較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定し、かつ、前記第3予測電流値は、前記複数の第3電流値に基づいて推定された電流減衰曲線を用いて決定し、

20

前記複数の第3電流値が前記第3目標範囲と関連する電流値範囲外にあるときは、第4時間セグメント中に測定された複数の第4電流値を第4目標範囲と関連する電流値範囲と比較し、前記第1予測電流値、前記第2予測電流値及び前記第3予測電流値とは異なる未来時点での第4予測電流値と、第4較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定するように構成される、

請求項7に記載のシステム。

【請求項9】

前記液体サンプルは、酵素及びメディエータを含む請求項6に記載のシステム。

【請求項10】

30

前記酵素は、グルコースオキシダーゼ及びグルコースデヒドロゲナーゼの少なくとも1つであり、前記メディエータは、フェリシアン化カリウム及びヘキサンミンルテニウムの少なくとも1つである請求項9に記載のシステム。

【請求項11】

前記第1、第2及び第3較正曲線は、異なるヘマトクリット濃度に関連する請求項2に記載の方法。

【請求項12】

前記異なるヘマトクリット濃度は、高濃度、中濃度、及び低濃度の少なくとも2つを含む請求項11に記載の方法。

【請求項13】

40

前記第1、第2及び第3較正曲線は、異なるヘマトクリット濃度に関連する請求項7に記載のシステム。

【請求項14】

前記異なるヘマトクリット濃度は、高濃度、中濃度、及び低濃度の少なくとも2つを含む請求項13に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2007年7月26日に出願された米国仮出願第60/952,076号を優先的に主張し、その全ての内容は参照によって本明細書の開示に含まれるものである。

50

【 0 0 0 2 】

本発明は、溶液中の被分析物の濃度を測定する診断検査システム、詳細には、時間分解電流測定法を用いて被分析物の濃度を測定するシステム及び方法に関する。

【背景技術】**【 0 0 0 3 】**

本明細書の開示は、血液など体液中の被分析物を測定するバイオセンサシステムに関する。本システムは、広範囲な被分析物濃度にわたって改良された方法で被分析物濃度を測定するためのプロセス及びシステムを含む。

【 0 0 0 4 】

液体サンプル中の物質の存在を検出または測定するため、電気化学センサが長期にわたって使用されている。電気化学センサは少なくとも電子移動剤（「電子メディエータ」とも称される）及び分析用特定バイオ-触媒蛋白質（例えば、特定の酵素）と、1以上の電極と、を含む。この種のセンサは、電子メディエータ及び電極表面間の電子移動剤と、電気化学的酸化還元反応の測定による機能と、に依存している。電気化学バイオセンサシステムまたは装置を使用するとき、電子移動反応が、液体サンプル内で測定された被分析物濃度に関連する電気信号を介してモニターされる。

10

【 0 0 0 5 】

血液あるいは血液由来生成物、涙、尿、唾液等の体液中の被分析物を検出するため、この種の電気化学センサの使用が重要になってきており、人によっては健康を維持するために不可欠な場合もある。医療分野において、例えば、糖尿病患者などの人々は、体液内の特定成分を監視する必要がある。複数のシステムでは、人々が血液、尿又は唾液等の体液を検査して、例えば、コレステロール、タンパク質、又はグルコース等、特定液体成分のレベルを適宜監視することが可能である。糖尿病、すなわち、インシュリンの生成が不十分なために適正に糖分を消化できない膵臓疾患を患っている患者は、血糖値を日常的に注意深く監視する必要がある。糖尿病を患う人々にとっては、血糖の定期的な検査及び管理により、目、神経、及び腎臓に深刻な損傷を与える危険性を低減することができる。

20

【 0 0 0 6 】

複数のシステムで、人々は自分の血糖値を適宜監視することができる。この種のシステムでは、通常は、ユーザーが血液サンプルを充填するテストトリップと、該テストトリップを解読して前記血液サンプル中の血糖値を測定する測定器と、を含む。例示的な電気化学バイオセンサは、米国特許第6,743,635（‘635特許）に開示されており、これには、血液サンプル中の血糖値を測定する電気化学バイオセンサが示されている。この電気化学バイオセンサは、テストトリップと測定器とを含んで構成される。該テストトリップは、サンプル室、作用電極、対電極及び充填検出電極を含む。試薬層は、前記サンプル室に配設される。試薬層は、グルコースオキシダーゼ(glucose oxidase)、グルコースデヒドロゲナーゼ(glucose dehydrogenase)などのグルコースに特異的な酵素(enzyme)、及びフェリシアン化カリウム(potassium)又はヘキサンミンルテニウム(ruthenium hexamine)などのメディエータ(mediator)を含んでいる。ユーザーが、テストトリップのサンプル室に血液サンプルを充填すると、試薬が血液サンプル中のグルコースと反応し、測定器が電極に電圧を印加して酸化還元反応を引き起こす。測定器は、作用電極と対電極との間に流れる派生電流を測定し、該電流測定値に基づいて血糖値を算出する。

30

【 0 0 0 7 】

時には、測定に不都合に作用して誤った検出信号の原因となる特定の血液成分が存在することによって電気化学バイオセンサは、悪影響を受けることがある。この誤りによってグルコースの測定値に誤差を生じ、その結果、例えば、患者が潜在的に危険な血糖値に気づかないままでいることにもなりかねない。一例として、特定の血中ヘマトクリット濃度（すなわち、血液量中の赤血球で占められるパーセンテージ）は、被分析物濃度の測定結果に悪影響を与えることがある。別の例では、被分析物濃度の決定に間違って作用しかねない血液粘性、細胞融解、荷電種の濃度、pH、その他の各種成分を含むことがある。例

40

50

えば、特定の条件下では、温度が被分析物の読み取り及び算出に影響することもある。

【0008】

使い捨ての電気化学テストトリップで測定されたグルコース測定値のバラツキによって、血液中の赤血球量にバラツキを生じる。通常、ヘマトクリット値が高い時には負バイアス（すなわち、低めに算出される被分析物濃度）が観察され、一方、ヘマトクリット値が低いときには正バイアス（すなわち、高めに算出される被分析物濃度）が観察される。例えばヘマトクリット値が高い時には、化学反応体を溶媒和し、メディエータの拡散を遅らせるプラズマ量が減少するため、赤血球が酵素と電気化学メディエータの反応を妨げ、化学分解率を減少させる。これらの要因によって、前記電気化学過程中に生じる電流が減少するためグルコース測定値が予想より減少する。反対に、ヘマトクリット値が低い時には、低い赤血球量により電気化学反応に予想以上に影響を及ぼし、高めの電流値が測定される。血液サンプルの抵抗は、またヘマトクリットに依存するためであり、電圧又は電流の測定値に影響を及ぼす。

【0009】

ヘマトクリットに基づく血糖値のバラツキを低減又は回避するため、幾つかの対策が用いられてきた。例えば、テストトリップは、サンプルから赤血球を除去するためのメッシュを内蔵するように設計され、または、赤血球の濃度を増大して、前記低ヘマトクリット値による濃度測定への影響を弱めるように設定された様々な合成物または製剤を含ませている。他のテストトリップでは、ヘマトクリット値を修正するため、ヘモグロビン濃度を測定するよう形成された溶解試薬及びシステムを含ませている。さらにバイオセンサでは、血液サンプルを光で照射後、光学上の誤差を測定することによってヘマクリット値を測定するか、または、サンプル室充填時間の関数に基づいてヘマトクリット値を測定するように形成されている。これらの方針は、テストトリップのコスト及び複雑さが増す欠点があり、また、不都合なことには、正確なグルコース測定値の測定に要する時間が増大する。

【0010】

さらに、ヘマトクリット値の影響を受けない周波数で電気化学信号を測定するため交流電流インピーダンス法も開発してきた。この種の方法では、信号のフィルタリングと分析に必要な高度な測定器の製造費と複雑さが増大する。

てきた。

【0011】

したがって、被分析物濃度測定するためのシステム及び方法には、電流バイオセンサの欠点を克服し、従来の電気化学バイオセンサの技術を改良することが望まれている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明のある実施形態では、1以上の電流減衰曲線を用いて被分析物濃度を測定するための方法及びシステムを目標とする。本発明の別の実施形態では、電流減衰曲線から2以上の時間セグメントを使用する。電流減衰曲線は、液体サンプルを含むバイオセンサに励起電圧を印加した後の測定電流応答の緩やかな減衰を表すことができる。被分析物濃度は類似していても資料マトリクスの異なる（例えば、異なるヘマトクリット値）液体サンプルは、異なった電流減衰曲線を生じる。しかし、これらの電流減衰曲線は、特定の条件下では共通の値に徐々に収束することが判明した。通常、低被分析物濃度を有する液体サンプルは高被分析物濃度を有する液体サンプルより速く収束する。この収束挙動に基づき、適切な時間セグメントと、該選択された時間セグメントに関連する電流減衰曲線と、を同時に選択することによって、被分析物濃度をより高精度に測定することができる。

【0013】

本発明の原理と一致する一実施形態は、以下に示すような被分析物濃度の決定方法である。このステップは、被分析物を含有する液体サンプルに励起電圧を印加するステップと、複数の時点で該励起電圧と関連する電流を測定するステップと、を含む。この方法には

10

20

30

40

50

また、測定された電流値と較正曲線とに基づいて被分析物濃度の算出が含まれる。ここで、前記較正曲線は複数の較正曲線の中から選択され、各較正曲線は複数の時間セグメントから選択した時間セグメントと関連させることができる。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の実施形態は、以下に示すように被分析物濃度決定の別 の方法を目標とする。このステップは、被分析物を含有する液体サンプルに励起電圧を印加するステップと、第1時点で該励起電圧と関連する第1電流値を測定するステップと、第2の時点で該励起電圧と関連する第2電流値を測定するステップと、を含む。この方法はまた、未来時点における予測電流値の決定、及び、該予測電流値と較正曲線とに基づいた被分析物濃度の算出をも含む。ここで、該予測電流値は第1及び第2電流値に基づいて推定された電流減衰曲線を用いて決定することができる。また、各較正曲線は複数の較正曲線の中から選択され、各較正曲線は複数の時間セグメントから選択された時間セグメントと関連させることができる。

10

【 0 0 1 5 】

本発明の更に別の実施形態は、液体サンプル中の被分析物濃度を測定するシステムを目標とする。該システムは、被分析物を含有する液体サンプルに励起電圧を印加するように形成された一対の電極と、複数の時点で励起電圧と関連する電流を測定するように形成されたプロセッサと、を含む。該プロセッサは、複数の時点で励起電圧と関連する電流を測定すると共に、第1の時間セグメントで測定された電流を第1の目標範囲と関連する電流と比較する。第1時間セグメントで測定された第1電流が第1目標範囲内にあれば、システムは該第1の測定電流と第1較正曲線とに基づいて被分析物濃度を決定する。第1の測定電流が前記第1目標範囲外であるときは、システムは第2較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定する。

20

【 0 0 1 6 】

本発明の更に別の実施形態は、液体サンプル中の被分析物濃度を測定する別のシステムを目標とする。該システムは、被分析物を含有する液体サンプルに励起電圧を印加するように形成された一対の電極と、第1時点で励起電圧と関連する第1電流を測定すると共に第2時点で励起電圧と関連する第2電流を測定するように形成されたプロセッサと、を含む。該プロセッサはまた、第1及び第2電流値に基づいて推定された電流減衰曲線を用いて未来時点における予測電流を決定し、該予測電流と較正曲線とに基づいた被分析物濃度を算出するように形成することができる。ここで、前記較正曲線は複数の較正曲線の中から選択され、各較正曲線は複数の時間セグメントから選択した時間セグメントと関連させることができる。

30

【 0 0 1 7 】

本発明の更に別の実施形態は、コンピュータ可読媒体を目標とする。ここで、該コンピュータ可読媒体は、被分析物を含有する液体サンプルに印加される電流と関連する励起電圧を、複数の時点で測定し、第1時間セグメントで測定した電流値を第1目標範囲と関連する電流値と比較するようにプロセッサを指示する複数の指令を含んで構成される。そして、第1時間セグメントで測定された第1測定電流値が第1目標範囲内にあれば、前記指令は前記プロセッサに該第1測定電流値と電流減衰曲線とに基づいて被分析物濃度を決定させるように指示し、第1測定電流値が前記第1目標範囲外であるときは、前記指令は第2較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定するようにプロセッサに指示する。

40

【 0 0 1 8 】

本発明の更に別の実施形態は、別のコンピュータ可読媒体を目標とする。ここで、該コンピュータ可読媒体は、被分析物を含有する液体サンプルに印加される電流と関連する励起電圧を、第1の時点で測定すると共に、第2時点で励起電圧と関連する第2電流を測定するようにプロセッサを指示する複数の指令を含んで構成される。前記指令はまた、第1及び第2電流値に基づいて推定された電流減衰曲線を用いて未来時点における予測電流値を決定し、予測電流値と較正された曲線に基づいて被分析物濃度を算出するようにプロセッサに指示する。ここで、前記較正曲線は複数の較正曲線の中から選択され、各構成曲線

50

は複数の時間セグメントから選択された時間セグメントと関連させることができる。

【0019】

本発明の主旨と一致する更なる実施形態は、以下の詳細な説明において説明され、本明細書中で開示された方法の実施、あるいはシステム乃至製品の使用によって明らかにされる。上述した概略説明と後述する詳細な説明は、共に例示的で説明的なものにすぎず、また、特許請求の範囲に記載された本発明を制限するものではないことを理解すべきである。さらに、本発明の精神の範囲から逸脱しない限りにおいて、他の実施形態も利用でき、電気的、論理的及び構造的な変更がなされてもよいことも理解すべきである。

【0020】

添付図面は、本明細書に包含され、かつ該明細書の一部を構成し、本発明のある実施形態を図示し、その説明と共に本発明の主旨を説明するため提供される。

10

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1A】本開示の一例の実施形態に係る、一例の測定器システムに付随するテストメディアを示す図。

【図1B】本開示の一例の実施形態に係る、テストメディアと共に使用できる測定器を示す図。

【図1C】本開示の一例の実施形態に係る、テストメディアと共に使用できる別の測定器を示す図。

【図2A】本開示の一例の実施形態に係るテストトリップの平面図。

20

【図2B】図2の2B-2B線に沿った断面図。

【図3】本開示の一例の実施形態に係る、被分析物濃度を測定する方法のフローチャート。

【図4】本開示の一例の実施形態に係る、電流 - グルコース濃度のグラフ上に複数の較正曲線を示す図。

【図5】本開示の一例の実施形態に係る、電流 - 時間のグラフ上に複数の電流減衰曲線を示す図。

【発明を実施するための形態】

【0022】

参照は、本発明の実施形態を詳細に示すものであり、その例が添付図面に示されている。同一又は類似の部分を参照するため、図面全体を通して可能な限り同一の参照番号が使用される。

30

【0023】

例示的な実施形態に従って、被分析物濃度を測定する方法が開示されている。多くの業界には、様々な液体中の特定な被分析物の濃度を監視するという実需がある。石油精製業、ワイナリー、及び酪農業は、液体検査を日常行う産業の例である。医療分野において、糖尿病患者などの人々は、例えば、バイオセンサを用いて体液中の被分析物のレベルを監視する必要がある。複数のシステムにより、人々が体液（血液、尿又は唾液等）を検査して、グルコース、コレステロール、ケトン体又は特定のタンパク質等、液体中の特定被分析物のレベルを適宜監視することができる。この種のシステムには、被分析物濃度を測定するように形成された測定器又はユーザーに代表的な情報を表示するディスプレイが含まれる。さらに、この種の測定システムは、液体サンプルの一回使用検査用に形成された使い捨てのテストトリップを組み込むこともできる。

40

【0024】

この種の測定システムは広く採用されてきたが、なかには異なる特性の液体分析から生じる不正確な測定値に影響されやすいものもあった。例えば、電気化学技術を用いる血糖モニタリングは、ヘマトクリット又は温度のバラツキに大きく影響されることがある。本方法の場合、従来の電気化学システムのように長時間にわたって最大限の励起電圧を印加するその前に、短時間、僅かの励起電圧をサンプルに印加することによって、好ましくない影響を低減する。励起パルス直後に測定される電流 - 過渡電流比は、通常ヘマトクリッ

50

ト又は温度のバラツキに依存しないことが知られている。また、この比は、通常被分析物濃度と直線関係を示しており、従って改良された被分析物濃度の測定を可能とする。本開示は、改良された被分析物濃度決定方法及びシステムを提供する。

【0025】

図1Aは、本開示の例示的な実施形態に係る診断テストトリップ10を示す。本開示のテストトリップ10は、図1B及び1Cに示すように、適応する測定器100, 108と共に使用される。該測定器100, 108は、テストトリップ10に充填されたサンプル溶液中に存在する1以上の被分析物の濃度を検出又は測定するように形成されている。図1Aに示すように、テストトリップ10は、通常平坦で、長く延びるように設計される。しかし、テストトリップ10は、例えば、リボン、チューブ、タブ、ディスク、又はその他のいかなる適切な形状のものが備え付けられてもよい。さらに、テストトリップ10は、電気化学的検査、光化学検査、電気化学発光検査などを含む様々な適切な検査モダリティと共に使用されるように形成することもできる。

【0026】

テストトリップ10は、近位端部12から遠位端部14へ延びる通常平坦なストリップ状である。本開示の目的上、「遠位」は、正常使用時に、テストトリップの液体源から遠い(つまり測定器に近い)部分を指し、「近位」は、正常使用時に、液体源(例えば、グルコース試験紙では血液滴の付いた指先)に近い部分を指す。実施形態によっては、テストトリップ10の近位端部12は、液体サンプル、例えば血液サンプルなどを収めるように形成されたサンプル室52が含まれる。本明細書におけるサンプル室52及びテストトリップ10は、共同所有されている米国特許6,743,635号に記載された素材及び方法を用いて形成され、その全ての内容は参照によって本開示内容に含まれるものである。

【0027】

テストトリップ10は、どのような便利なサイズでもよい。例えば、テストトリップ10は長さ(つまり、近位端部12から遠位端部14までの距離)が約35mm、幅が約9mmとしてよい。ユーザーが容易に血液サンプルを充填する開口部を配置しやすくするため、近位端部12の幅は、遠位端部より狭く形成してもよい。さらに、検査測定器100, 108は、テストトリップ10で作動するように形成し、テストトリップ10を収容できる寸法としてもよい。

【0028】

検査測定器100, 108は、様々な適切なタイプの検査測定器から選択するようにしてもよい。例えば図1Bに示すように、1以上のテストトリップ10を格納するように形成されたバイアル102を含む。検査測定器100の駆動部品を、測定器キャップ104に収めてもよい。測定器キャップ104は、電子測定器部品を含んでもよく、検査測定器100と共にパッケージすることができ、そしてバイアル102を閉塞または密封することができる。代替として図1Cに示すように、検査測定器108が貯蔵バイアルと分離されたモニターユニットを含むようにすることもできる。ある実施形態では、被分析物濃度を測定する開示方法の1以上のステップを実行する1以上の回路、プロセッサ又は他の電子部品を、測定器100が含むことができる。本開示方法に応じて製造されたテストトリップ10を用いて診断検査を行えるように、任意の適切な測定器が選択されてもよい。

テストトリップの構成

【0029】

図2A及び2Bは、本開示の例示的な実施形態に係るテストトリップ10を示す。図2Bに示すように、テストトリップ10は、通常重構造を有している。下層から上方に向けて説明すると、テストトリップ10は、その全長に沿って延びるベース層18を含む。ベース層18は、テストトリップ10に構造支柱を提供するのに十分な厚さを有する電気絶縁材料によって形成できる。例えば、ベース層18は、厚さ約0.35mmのポリエスチル素材とすることができます。

10

20

30

40

50

【0030】

図示実施形態によれば、導電層20をベース層18上に配置できる。導電層20は、近位端部12付近のベース層18上に配設される複数の電極、遠位端部14付近のベース層18に配設された複数の電気接点、及び、前記電極を前記電気接点に電気的に接続する複数の導電領域を含む。図2Aに描かれた図示実施形態において、複数の電極は、作用電極22、対電極24、及び一対の充填検出電極28, 30を含む。後に詳述するように、用語「作用電極」は、電気化学的な酸化反応又は還元反応を生じる電極を指し、例えば、通常電子メディエータである被分析物が該電極において酸化又は還元される。「対電極」は、作用電極22と対になっている電極を指す。

【0031】

10

これに応じて、遠位端部14側の電気接点は、作用電極接点32、遠位電極接点34、及び充填検出電極接点36, 38を含んでもよい。導電領域は、作用電極32を作用電極接点32に電気的に接続する作用導電領域40、対電極24を対電極接点36に電気的に接続する対電極導電領域42、及び、充填検出電極28, 30を充填検出電極接点36, 38に電気的に接続する充填検出電極導電領域44, 46を含むことができる。さらに、図示の実施形態には、遠位端部14付近のベース層18上に配設されたオートON導体48を含む導電層20が記載されている。

【0032】

オートON導体48に加え、本開示は、引抜き又は擦りへの耐性を有した遠位端部14付近の電気接点を含むテストストリップ10を提供する。かかるテストストリップ10は、導電性又は半導電性材料の2以上の層で形成された導電性電気接点を含んでよい。さらに、引抜き又は擦りへの耐性を有する電気接点に関する情報は、その全ての内容が参照によって本開示に含まれる共同所有されている米国特許11/458, 298号に記載されている。

20

【0033】

テストストリップ10の次の層は、導電層20上に配設された誘電体スペーサ層64とすることができる。誘電体スペーサ層64は、ポリエステル等の電気絶縁材からなり、厚さが約0.100mmであって、作用電極22、対電極24、充填検出電極28, 30、及び導電領域40~46の部分を覆うが、図示の本実施形態では、電気接点32~38又はオートON導電体48は覆わない。例えば、誘電体スペーサ層64は、導電層20の略全領域、すなわち、近位端部12から延びるサンプル室52を除き、接点32及び34の直近位から近位端部12の末端に至るまでの全領域を覆うことができる。このようにして、サンプル室52は、作用電極22の露出部分54、対電極24の露出部分56、及び充填検出電極28, 30の露出部分60, 62を、規定することができる。

30

【0034】

ある実施形態では、サンプル室52は、テストストリップ10の近位端部12に第1開口68と、サンプル室52換気用の第2開口86とを含んでよい。更に、サンプル室52は、毛細管現象によって、血液サンプルを第1開口を介して引き込み、サンプル室内に保持することができる寸法又は構成にしてよい。例えば、サンプル室52は、約1マイクロリットル以下を充填できる寸法に形成できる。例えば、まずサンプル室52は、長さ(つまり、近位端部12から遠位端部70までの距離)が約0.140インチ、幅が約0.060インチ、及び高さ(実質的に、誘電スペーサ層64の厚さによって規定できる)が約0.005インチとしてよい。しかし、他の寸法を用いることもできる。

40

【0035】

近位端部74と遠位端部76とを有するカバー72を、接着層78を介して誘電スペーサ層64に貼着してもよい。カバー72は、ポリエステル等の電気絶縁材からなり、厚さを約0.1mmとしてもよい。さらに、カバー72を透明体としてもよい。接着層78は、ポリアクリル酸その他の接着剤を含み、約0.013mmの厚さとしてもよい。接着層78の絶縁部84は、サンプル室52の遠位端部70から開口86まで延び、その開口86は、サンプル室52に通気孔を設け、液体サンプルがサンプル室52内に入れるように

50

形成され得る。代替として、カバー 7 2 が、サンプル室 5 2 を換気するように形成された穴（図示しない）を含んでもよい。各種素材、表面被膜（例えば、親水性又は撥水性の）、その他近位端部 1 2 の凹凸構造を、適切なサンプル貯蔵器を形成するために使用することも、考慮される。

【 0 0 3 6 】

図 2 B に示すように、試薬層 9 0 をサンプル室 5 2 に配設してもよい。ある実施形態では、試薬層 9 0 は血液サンプル中のグルコース濃度を電気化学的に決定できるように 1 以上の化学成分を含むことも可能である。試薬層 9 0 は、グルコースオキシダーゼ (glucose oxidase) 又はグルコースデヒドロゲナーゼ (glucose dehydrogenase) などグルコースに対して特質的な酵素 (enzyme)、及びフェリシアン化カリウム (potassium ferricyanide) 又はヘキサンミンルテニウム (ruthenium hexamine) などのメディエータ (mediator) を含んでもよい。別の実施形態においては、血液その他の体液に含まれるグルコース及び他の被分析物の検出を容易にするために、他の試薬又は他のメディエータを使用してもよい。さらに、試薬 9 0 は、緩衝剤（例えば、リン酸カリウム）、高分子接着剤（例えば、ヒドロキシプロピル・メチルセルロース、アルギン酸塩ナトリウム、微結晶性セルロース、ポリエチレン・オキシド、ヒドロキシエチル・セルロース、又はポリビニル・アルコール）、及び界面活性剤（例えば、トリトン X - 100、Surfynol 485）を含んでもよい。例えば、例示的な処方設計では、pH 6.75 ~ 7.50 で 50 ~ 250 mM のリン酸カリウム、150 ~ 190 mM のルテニウムヘキサミン、3500 ~ 5000 U / mM の PQQ- 依存性グルコース脱水素酵素、0.025 ~ 0.20% のポリエチレン・オキシド、250 M の 0.025 ~ 0.20% の NATROSOL (ヒドロキシエチル・セルロース)、0.675 ~ 2.5% の Avicel (微結晶性セルロース)、0.05 ~ 0.025% の Triton X - 100 (界面活性剤) 及び 2.5 ~ 5.0% のトレハロースを含有する。

【 0 0 3 7 】

ある実施形態のように、被分析物測定の好ましくない偏向を少なくとも部分的に低減するため、様々な成分を試薬層 9 0 に添加してもよい。例えば、各種のポリマー、微粒子、又は合成物を試薬層 9 0 に添加して細胞移動を低減させ、その結果、電気化学反応に基づく測定の精度を高めるようにしてもよい。また、1 以上の導電成分を表面層（図示しない）に被膜して、1 以上の導電成分上への細胞移動が少なくとも部分的に抑制されるようにしてもよい。これら及び公知の技術を使用して、好ましくない偏向を低減させてもよい。

【 0 0 3 8 】

図 2 A 及び 2 B は、テストトリップ 1 0 の図示実施形態を示すが、他の形態、化学成分及び電極配置としてもよい。例えば、充填検出電極 3 0 は、既述したように、充填検出機能を実施するため作用電極 2 2 と共に機能させることができる。テストトリップ 1 0 上の電極の他の形態は、例えば、単一の充填検出電極、Y 軸（図 2 A に示すように X 軸と逆向き）上に配列された複数の充填検出電極、又は複数の作用電極などとすることも可能である。

【 0 0 3 9 】

ある実施形態のように、作用電極 2 2 と対電極 2 4 との間隔をさらにあけてもよい。例えばこれらの電極対を 500 mm ~ 1000 mm の間隔をあけて、これにより、電極対から得られた 2 パルス測定値に対し、ヘマトクリット、温度又はその他の要因による影響を修正するために最適化してもよい。

テストトリップ及び測定器の作動

【 0 0 4 0 】

既述したように、テストトリップ 1 0 は、測定器 1 0 0 又はテストトリップ 1 0 と接触する溶液に含まれる被分析物の濃度を測定するように形成された類似した装置の中に、配設するように形成することができる。測定器 1 0 0 は、電子技術に基づいて被分析物濃度を測定する様々な作業を実施するように形成された電気部品、回路、又はプロセッサを含んでよい。例えば、測定器 1 0 0 及び付随するテストトリップ 1 0 などの測定シス

テムは、血液サンプルのグルコース濃度を測定するように形成してよい。ある実施形態では、本開示のシステム及び方法によって、血液成分、ヘマトクリットレベル、及び温度に通常、影響を受けることのない血糖値を測定することができる。

【0041】

運転に際し、バッテリ駆動される測定器100は、未使用時には低電力スリープモードに保持されていてもよい。テストストリップ10が測定器100に挿入されると、テストストリップ10の遠位端部14の1以上の電気接点は、測定器100の1以上の対応する電気接点と電気的な接続を形成する。これらの電気接点は、測定器100の電気接点とブリッジ接続し、一部の電気接点の部分を介して電流の流れを生じさせるようにしてよい。このような電流フローにより、測定器100が起動し、アクティブモードに入る。

10

【0042】

測定器100はまた、遠位端部14の電気接点によって提供されたコード情報を読み取ることができる。特に、電気接点は、米国特許11/458,298号に記載されたように、情報を記憶するように形成できる。

特に、個々のテストストリップ10は、複数のテストストリップと関連するデータ、又は特にその個別のテストストリップのデータを含む組み込みコードを含んでよい。前記組み込み情報は、測定器に解読可能なデータを示す。例えば、測定器100に使用されるマイクロプロセッサは、個別のテストストリップ10又は製造ロットテストストリップ10に特有な格納較正パラメータの特定のセットにアクセスし、使用するようにしてよい。個別のテストストリップ10は、基準溶液を用いて較正を行い、関連する較正データを、製造されたテストストリップ10の同一又は類似ロットのテストストリップ10に適用することができる。

20

【0043】

ある実施形態のように、「ロットに固有の」較正情報をストリップのバイアルに付属するコードチップにコード化するか、または、テストストリップ10の共通のロットにおいて製造された1以上のテストストリップ10上に直接符号化することができる。ロット較正は、テストストリップ10又は測定器100の較正に適した全てのプロセスを含むことができる。例えば、較正は、工場において、ある製造ロットからの1以上のテストストリップ10に基準溶液を充填することを含んでもよい。この場合基準溶液は、既知のグルコース濃度、ヘマトクリット、温度、又は溶液と関連するその他のあらゆる適当なパラメータを持つ溶液としてよい。基準溶液の充填後、後述するように1以上のパルスをテストストリップ10に付与することができる。較正データは、患者の使用中に、基準溶液と関連する1以上のパラメータを用いて測定器100によって測定される、様々な測定値を相互に関連付けを行って決定されてもよい。例えば、測定電流値をグルコース濃度と関連づけるか、又は、電圧をヘマトクリット値と関連づけてもよい。かかる較正データは、テストストリップの性能によってロット毎にばらつくが、テストストリップ10に又は測定器100に記憶し、そして被分析物サンプルの被分析物濃度を測定するために、使用すればよい。

30

【0044】

テストストリップ10は、製造工程中の任意の適切な段階で検査することができる。また、検査カード（図示しない）も、製造工程中の任意の適切な段階で検査することができる、これは、共同所有されている米国特許11/504,710号に記載されているとおりであり、その全ての内容は参照によって本発明の開示内容に含まれるものである。かかるテストストリップ10又はテストカードの検査により、製造工程中の任意の適切な段階で、較正データの決定、又は符号化が可能である。例えば、本開示の方法に関連する較正データを、製造工程中に符号化することができる。

40

【0045】

作動中、測定器100は、実施される特定の検査を特定するか、又は適正な運転状態の確証を与えるように形成してよい。被分析物検査用又は他の適当な検査用のストリップロットに関する較正データもまた、上述したように別の方法で符号化するか示すようにして

50

もよい。例えば、測定器 100 は、特定コード情報に基づいて、挿入されたストリップが、テストストリップであるか、チェックストリップ(図示しない)であるかを区別することもできる。

【0046】

測定器 100 がテストストリップ 101 を検出したときは、テストストリップシーケンスを行えばよい。テストストリップシーケンスは、テストストリップ 10 の 1 以上の部品の適正な機能を確認する。例えば、測定器 100 は、どの電極間にも低インピーダンス路が存在しないことを確かめることによって、作用電極 22、対電極 24、及び充填検出電極が含まれる場合は該充填検出電極の機能をも確認する。電極を確認すると、測定器 100 は、サンプルをテストストリップに充填する旨を、ユーザーに指示する。

10

【0047】

測定器がチェックストリップを検出したときは、チェックストリップシーケンスを行えばよい。このシステムは、計器が電気的に較正され、正しく機能することを確認するように形成されたチェックストリップを含んでよい。ユーザーは、チェックストリップを測定器 100 に挿入してよい。次いで測定器 100 は、チェックストリップから信号を受け、測定器 100 が許容範囲内で作動しているかを決定できる。

【0048】

別の実施形態では、テストストリップ 10 又は測定器 100 は、対照溶液とも称される基準溶液に基づいて較正処理を行うように形成される。該対照溶液は、測定器 100 の 1 以上の機能を定期的に検査するために用いられる。例えば、対照溶液は、既知の電気的特性を有した溶液を含み、該溶液の電気的測定が測定器 100 によって行われる。対照溶液の存在を検出する際、測定器 100 は、測定の完全性を確かめるため、テストストリップ 10 の機能性の作動点検を行うことができる。例えば、測定器 100 が適正な精度で機能していることを確認するため、測定器 100 からの読み出し値を対照溶液の既知の血糖値と比較してよい。さらに、対照溶液の測定に関するあらゆるデータが、グルコース測定値に関するあらゆるデータとは別に測定器 100 を用いて処理、記憶、又は表示される。かかる対照溶液に関する異なる処理により、測定器 100 又はユーザーは、グルコース測定値をいかなる数学的分析を行う際にも、グルコース測定値を区別でき、あるいは、あらゆる対照測定値を排除することができる。

20

被分析物濃度の決定

30

【0049】

測定器 100 は、テストストリップ 10 に接触する溶液に含まれる被分析物濃度を測定するため、テストストリップ 10 に信号を与えるように形成されている。場合によっては、この信号は、テストストリップ 10 のサンプル室 52 に十分な量の液体サンプルが充填されていることを判定した後に与えられる。液が十分にあることを判定するため、測定器 100 は、例えば充填検出電極など適切に形成された電極間に検出電圧を印加することができる。検出電圧は充填検出電極間の電流フローを検出することによって、サンプル室 52 内に十分な量の液体(例えば血液)があることを検出することができる。さらに、液体サンプルが試薬層 90 を横切って試薬層 90 内の化学成分と混合したことを検出するため、測定器 100 が 1 以上の充填検出電極に充填検出電圧を印加して、派生電流を検出してもよい。派生電流が所定時間内に十分なレベルに達すると、測定器 100 はユーザーに、十分な量のサンプルが存在していることを表示することができる。測定器 100 はまた、血液サンプルが試薬層 90 と反応できるように初めに血液サンプルを検出した後、所定期間待つようにプログラムすることができる。あるいは、測定器 100 が直ちに、順番に読み取りを開始するように形成することもできる。

40

【0050】

測定器 100 は、様々な信号をテストストリップ 10 に与えるように形成され得る。例えば、液体測定シーケンスの一例では電流測定を含み得るが、ここではテストストリップ 10 の作用電極 22 と対電極 24 との間に分析電圧が印加される。分析電圧の大きさは、あらゆる適切な電圧を含み、試薬層 90 の成分の酸化還元電位にほぼ等しい。励起電圧と

50

も称される分析電圧を印加した後に、測定器 100 は、作用電極 22 と対電極 24 間の 1 以上の電流値を測定するように形成されることも可能である。かかる測定電流値は、例えば、血液サンプル中の被分析物濃度と数学的に関連させててもよい。

【 0051 】

例えば、試薬層 90 の 1 以上の成分が血液サンプル中のグルコースと反応することによって、グルコース濃度を電気化学的技術を用いて決定されてもよい。試薬層 90 の適切な酵素（例えば、グルコースオキシダーゼ又はグルコースデヒドロゲナーゼ）は血糖と反応可能である。グルコースは酸化してグルコン酸を形成し、次に、例えばフェリシアン化カリウム、又はヘキサンミンルテニウムなどの適切なメディエータを還元する。作用電極 22 に印加された電圧は、フェロシアン化物を酸化してフェリシアン化物を生成し、その結果、血液サンプル中のグルコース濃度に比例する電流が発生する。

10

【 0052 】

既述したように、バイオセンサを用いる被分析物濃度の測定では、様々な血液成分の好ましくない影響によって精度が低下することがある。例えば、血液中のヘマトクリット値（すなわち、赤血球の占める血液中パーセンテージ）は、被分析物濃度の測定を誤った方向に作用する。被分析物濃度の決定に関連するあらゆる精度低下を低減するために、複数の較正情報群を用いると効果的である。かかる複数の較正情報により、ヘマトクリット及びその他の被分析物濃度の決定に悪影響を与える要因による誤差を低減することができる。

【 0053 】

20

ある実施形態では、テストストリップ 10 と接触する液体サンプルに励起電圧を印加してよい。印加電位には、例えば、定電圧、可変電圧又はパルス列電圧信号などのあらゆる適切な電圧信号が含まれる。次いで、既述したように、測定器 100 が励起電圧と関連する電流を測定する。

【 0054 】

ある実施形態では、電流は 1 以上の時点で測定される。時点には、励起電圧の印加後の離散時間が含まれる。例えば、0.1 秒の第 1 時点で第 1 電流が測定され、第 2 時点で第 2 電流が測定される。第 1 時点は、励起電圧印加後 0.1 秒で生じ、第 2 時点は、励起電圧印加後 0.2 秒で生じる。励起電圧の印加後複数の時点で、複数の電流値が測定されるケースもある。

30

【 0055 】

時点には、不規則な、又は規則的な期間も含まれ、また、あらゆる適切なサンプリングレートが含まれる。例えば、サンプリングレートは 10 Hz であり得、また、他の実施形態では、サンプリングレートは 0.1 Hz, 1 Hz, 100 Hz 又は 1000 Hz であり得る。他の実施形態では、時点は非定常サンプリングレートでありえる。例えば、時点は、増大するサンプリングレート、減少するサンプリングレート又は一定でないサンプリングレートでサンプリングすることも可能である。

【 0056 】

ある実施形態では、電流値は、複数の時間セグメントにわたって測定されるが、この場合時間セグメントには、一連の時点群が含まれ、また、一連の時点群にわたり得る。例えば、第 1 時間セグメントには、4 秒までの任意の時点群が含まれ、第 2 時間セグメントには、4 秒～6 秒の間の任意の時点群が含まれる。第 1 時間セグメントで測定される電流値には、0.1 秒, 0.2 秒, 1.6 秒, 2.0 秒, 3.4 秒, 又は 3.99 秒、あるいは他の適切な時間で測定された 1 以上の電流値が含まれる。第 2 時間セグメントで測定される電流値には、4.2 秒, 4.63 秒, 5.0 秒、又は 5.97 秒、あるいは他の適切な時間で測定された 1 以上の電流値が含まれる。

40

【 0057 】

次いで、これら異なる時間セグメント内で測定された 1 以上の電流値を、異なる時間セグメントと関連する較正情報に基づいて、被分析物濃度を測定するために用いることができる。例えば、低被分析物濃度は、第 1 時間セグメントなどの早期の時間セグメントにお

50

いて、低被分析物濃度と関連する較正情報を基づいて決定される。反対に、高被分析物濃度は、第2時間セグメントなどのより遅い時間セグメントにおいて、高被分析物濃度と関連する較正情報を基づいて決定される。

【0058】

その他様々な較正情報を、他の時間セグメントと関連させることもできる。例えば、ある実施形態のように、較正情報を較正曲線によって記されるが、ここでは各時間セグメントを特定の較正曲線と関連させることもできる。測定した電流値が第1時間セグメントと関連する場合には、第1時間セグメントと関連する第1較正曲線によって、被分析物濃度を決定するようにしてもよい。あるいは、測定した電流値が第2時間セグメントと関連する場合には、第2時間セグメントと関連する第2較正曲線によって、被分析物濃度を決定するようにしてもよい。ある実施形態では、3, 4、又はそれ以上の較正曲線が被分析物濃度の決定に用いられ、各較正曲線は対応する数の時間セグメントと関連させている。他の実施形態では、1以上の時間セグメントの範囲がオーバーラップしている。例えば、第1時間セグメントを0~4秒とし、第2時間セグメントを3秒~6秒としてよい。

10

【0059】

本明細書に開示された例示的な実施形態では、複数の較正情報群を用いることによって、従来の技術を用いて得られるよりも、より広範囲にわたる精度の一層高い被分析物濃度の測定が可能となる。特に、異なる較正曲線は、被分析物濃度の異なる範囲と関連する。複数の較正曲線を採用する技術を用いることにより、ヘマトクリット、温度、血液成分、及びその他の血糖濃度の決定に悪影響を与える要因が及ぼす影響を低減することができる。例えば、バイオセンサを用いる血糖値の監視の精又は正確さは、本開示の方法又はシステムを用いることによって改善される。次に、本発明の2つの実施形態を詳細に説明する。

20

【0060】

1つ目の例示的な実施形態は、測定した電流値と、複数の較正曲線から動的に選択された1つの較正曲線と、に基づく被分析物濃度の算出を含む方法である。単一の較正曲線が1つの時間セグメントと関連が可能となるように、複数の較正曲線は複数の時間セグメントと関連する。例えば、第1時間セグメント内の時点では、第1時間セグメント較正曲線と関連するパラメータを用いて被分析物濃度を算出することができる。算出した被分析物濃度が第1時間セグメントと関連する所定の濃度範囲内にあれば、電流測定を停止し、被分析物濃度を決定して、その結果が表示される。算出した被分析物濃度が前記所定範囲から外れているときは、第2時間セグメント内の時点まで電流測定を続ければよい。第2時間セグメント内の時点では、第2較正曲線と関連するパラメータを用いて被分析物濃度を算出すればよい。算出した被分析物濃度が第2時間セグメントと関連する所定濃度範囲内にあれば、電流測定を停止し、被分析物濃度を決定して、その結果が表示される。そうでない場合は、第3時間セグメント内の他の時点まで電流測定を続ければよい。かかる処理は、必要があれば全測定領域がカバーされるように繰り返せる。この方法により、時間又は時間に関連する情報に基づいて適切な較正曲線を選択することができる。かかる動的な選択処理は、電流値、関連する被分析物濃度、又は被分析物濃度を決定するため用いられる電気化学的技術と関連する他のパラメータの範囲にも適用できる。

30

【0061】

図3は、本開示の例示的な実施形態に応じて、被分析物濃度の決定方法200を示す。既述したように、励起電圧は、テストストリップ10内に含まれる液体サンプルに印加することができる。測定器100は、複数の時点で関連する電流を測定するように形成され得るが、この場合、該測定した電流が電極22, 24間の励起電圧の印加によって生じるようすればよい。次に、測定器100は、様々な時間セグメントと関連する複数の較正情報に基づいて血糖値を決定してよい。

40

【0062】

ある実施形態においては、方法200は、複数時点における電流値の測定を含むことが可能である(ステップ210)。各測定電流値は、既述のように、例えば0.1秒、又は

50

0.2秒など、特定時点と関連する。これら電流値は、測定器100の様々な回路又はプロセッサによって求められたときに、メモリに記憶され得る。幾つかのプロセッサは、1以上の測定された電流値を少なくとも一時的に記憶できる内部メモリを含んでよい。他の処理は、1以上の測定された電流値を少なくとも一時的に記憶するように形成された1以上のメモリシステムと相互通信するようにしてもよい。様々な記憶システムは、測定器100、テストストリップ10、又は後発品の中に配置してよい。

【0063】

励起電圧の印加及び電流の測定に続いて、測定された電流値と適切な較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定してよい。特に、励起電圧印加後の時点で、電流測定値が得られる。次に、この電流測定値を、既知の被分析物濃度と関連する電流値と比較できる。電流値がほぼ等しいときは、未知の被分析物濃度が既知の被分析物濃度とがほぼ等しいということである。次に、被分析物濃度の実際値を、既知の被分析物濃度と関連する較正曲線に基づいて決定することができる。

【0064】

既知の被分析物濃度は、既知の電流値及び特定の時間セグメントに関連させることができる。上述したように、概して、より低い被分析物濃度は、早期の時間セグメントと関連し、より高い被分析物濃度は後期の時間セグメントと関連する。これら様々な較正曲線、既知の電流値、時間セグメント及び他のデータは、実験的に決定でき、また、テストストリップ及び測定器のデザイン、製造状態、液体の種類、動作状態、等に応じて変化してもよい。

【0065】

ある実施形態では、測定電流値は、被分析物濃度の目標範囲と比較が可能である。該目標範囲は、被分析物濃度の既知範囲を含んでよい。例えば、4つの目標範囲は、グルコース濃度の範囲を包含してよい。第1目標範囲は約10～約50MG/DL、第2目標範囲を約50～約150MG/DL、第3目標範囲は約150～約350MG/DL、そして第4目標範囲は約350～約600MG/DLであってよい。他のあらゆる目標範囲数又は目標範囲値も使用可能である。

【0066】

初期ステップとしては、測定電流値を第1目標範囲など第1時間セグメントと関連する電流値と比較してもよい(ステップ220)。例えば、測定電流値が第1目標範囲と関連する電流値の範囲内にあれば、第1較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定してよい(ステップ230)。あるいは、測定電流値が第1目標範囲と関連する電流値の範囲から外れていれば、被分析物濃度を別の較正曲線に基づいて決定してもよい。

【0067】

第1較正曲線は、第1時間セグメントと関連するあらゆる適切な較正情報を含んでよい。例えば、第1較正曲線は低レベルと高レベルの被分析物濃度の中間値に対応させてよい。かかる関連性により、濃度に依存する較正情報を用いることができる。例えば、1組の較正情報はより低い被分析物濃度用に、一方別の組の較正情報はより高い被分析物濃度用に用いられる。ある実施形態では、2, 3, 4あるいは、それ以上の異なる較正曲線を、被分析物濃度の範囲に対応させて用いることができる。

【0068】

各較正曲線は、「較正範囲」と称される被分析物濃度の範囲と関連する実験に基づくデータを含んでよい。ある実施形態では、較正範囲は対応する目標範囲と異なってもよい。に対応して異なるようにしてもよい。例えば、第1目標範囲を約10～約50MG/DLに対し、第1較正範囲を約0～約75MG/DLとしてよい。対応する目標範囲より較正範囲を広くすれば、較正曲線を決定するためより広範囲の実験に基づくデータが用いられるため、対応する較正曲線を決定する際に、より高い精度を得ることができる。また、以下に詳細に示すように、隣接する較正範囲をオーバーラップさせて、較正曲線を決定するための付加的なデータを提供するようにしてもよい。

【0069】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、4つの較正範囲が4つの較正曲線を決定するため用いられる。例えば、第1較正範囲を約0～約75MG/DL、第2較正範囲を約30～約240MG/DL、第3較正範囲を約75～約450MG/DL、及び第4較正範囲を約240～約600MG/DLとする。また、第1較正曲線が第1較正範囲と関連し、第2較正曲線が第2較正範囲と関連するなど、各特定の較正曲線を対応する較正範囲と関連させてよい。

【0070】

例えば、図4には、4つの時間セグメントを用いてグルコース濃度を決定するよう形成されたテストストリップ及び測定器用の較正データを示すチャート400が示されている。第1時間セグメントと関連する第1較正曲線410は、例えば0～75MG/DLなどグルコース濃度の第1較正範囲を用いて決定できる。第2時間セグメントと関連する第2較正曲線420は、例えば30～240MG/DLなどグルコース濃度の第2較正範囲を用いて決定できる。第3時間セグメントと関連する第3較正曲線430は、例えば75～450MG/DLなどグルコース濃度の第3較正範囲を用いて決定できる。第4時間セグメントと関連する第4較正曲線440は、例えば240～600MG/DLなどグルコース濃度の第4較正範囲を用いて決定できる。

10

【0071】

図4に示すように、較正曲線410, 420, 430, 及び440は、通常線形をなし、そして、異なる傾きを有する。他の実施形態では、これら曲線は、通常線形でなく、異なった傾きを有してもよい。例えば、様々な曲線は、2次式、多項式、データ適合、又は他の数学的記述を含む。1以上の較正曲線が同様の傾きを持つようにしてもよい。

20

【0072】

較正曲線は、例えば傾き、関連性、チャート、表、方程式、アルゴリズム、又はデータ形式など、較正情報のあらゆる適切な表現を含み得る。較正情報は、ストリップ、ロット、又は測定器の特定情報を含み、また、検査条件におけるヘマトクリット、温度、PH、又はその他の変動量、被分析物種類、又は生理学的サンプルからなる。かかる較正情報は、ストリップ10又は測定器100に符号化してよい。

【0073】

ある実施形態では、比較は、測定電流値と、既知の被分析物濃度又は被分析物濃度の範囲と関連する電流値との差の決定を含む。例えば、測定値間の偏差が特定範囲内であれば、方法200は、特定の較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定するなどの特定のステップを実施する。

30

【0074】

測定電流値と、被分析物濃度の特定目標範囲との比較を始動させる事象は、あらゆる適切な事象でよい。ある実施形態では、励起電圧の印加から時間が経過し得る。例えば、第1時間セグメントに達すると、例えば4秒が経過すると、比較が開始される。別の実施形態では、電流の読み取りによって事象が開始される。例えば、測定電流値が3mAより低くなると比較が開始される。電圧の特定の数値あるいはその範囲、インピーダンス、その他各種の電気化学技術と関連するパラメータを、事象を開始させるものとして使用できる。

【0075】

方法200で示したように、測定電流値が第1目標範囲と関連する電流値の範囲外にある場合には、方法200は継続され得る。特に、励起電圧の印加から増加している時点での追加の電流測定値をサンプリングしてもよい。これは、第2時間セグメントに到達するまでに、例えば6秒が経過するまで、続けてよい。他の実施形態では、測定電流値は、第2目標範囲と関連する電流値範囲と比較してよい(ステップ240)。ステップ220において既述したように、測定電流値が第2目標範囲と関連する電流値の範囲内にある場合には、第2較正曲線に基づいて被分析物濃度を決定してよい(ステップ250)。あるいは、測定電流値が第2目標範囲と関連する電流値の範囲から外れている場合には、被分析物濃度を別の較正曲線に基づいて決定してもよい。

40

【0076】

ある実施形態では、異なる時点で測定された一連の電流値も被分析物濃度の決定に用い

50

られる。例えば、第2時間セグメントが6秒である場合、「時間電流値」と称される一連の測定電流値は、0.1秒の割合でサンプリングされる時点である、5.7秒、5.8秒、5.9秒で、測定された電流値を含む。該時間電流値は、6.1秒、6.2秒、6.3秒などの時点で測定された電流値を含む。任意の時間セグメントの時間セグメント中、又は、その前か後に測定された時間電流値を、前記測定電流値と時間電流値との両方を組み入れた傾斜その他関連性データを介して被分析物濃度を決定するため使用できる。

【0077】

時間電流値を、特定の時間セグメントと関連する傾斜その他関連性データを介して被分析物濃度を決定するため使用できる。例えば、傾斜データは、測定電流値のみに依存する方法以外の、別の被分析物濃度の測定方法を提供することにより、被分析物濃度決定の精度を高めるため、用いることができる。傾斜データはまた、後に詳述するように、より遅い時点で予測電流値を決定するために用いられる。

10

【0078】

時間電流値はまた、電流値の減衰量を決定するために用いられる。この電流値の減衰量は、第1電流値及び第2電流値間の偏差と、第1時点及び第2時点間の偏差とに基づく量である。この場合、第1電流値は第1時点で測定され、第2電流値は第2時点で測定される。電流減衰量は、測定電流値のみに依存する方法以外の、別の被分析物濃度の測定方法を提供することによって、被分析物濃度決定の精度を高めるために用いられる。

【0079】

図3に戻って、第2目標範囲と関連する測定電流値の比較に続き(ステップ240)、方法200により、測定電流値が第3目標範囲と関連する電流値範囲内であるかを判定する(ステップ260)。第3目標範囲内であれば、方法200により、第3較正曲線を用いて被分析物濃度を決定する(ステップ270)。測定電流値間の差が範囲外であれば、方法200は、追加の時点でのサンプリングを続ける。

20

【0080】

ある実施形態では、第3時間セグメントを9秒とすることができます。ステップ220及び240と同様に、ステップ260では、測定電流値が第3目標範囲内であるかを判定する。例えば、第3目標範囲は、約350MG/DLのグルコース濃度と関連する。

【0081】

ある実施形態では、方法200は、被分析物濃度の異なる範囲と関連する2,3又はそれ以上の時間セグメントに適用され得る。例えば、第4時間セグメントは、約14秒で始動されるか、又は約600MG/DLのグルコース濃度と関連する。測定電流値間の差が第3変域内になければ、方法200は、被分析物濃度を決定するか、又は、第4時間セグメント(図示しない)へと継続する。

30

【0082】

本発明の原理と一致する別の実施形態では、第1時間セグメントまでに測定された電流減衰量を推定して、より長い時間での電流値を決定する。これは、より長い時間での推定データを用いて推定アルゴリズムを策定することによって達成される。この推定された電流値、すなわち「予測電流値」は、高められた精度と正確さを有する被分析物濃度と関連している。算出された被分析物濃度が所定範囲外であれば、既述した方法と同様に、測定は第2時間セグメントへと続けられる。この推定アルゴリズムと被分析物濃度の決定は、既述のように、任意の数の較正曲線を用いてなされる。さらに、この方法は、全ての測定範囲を網羅するまで繰り返される。

40

【0083】

図5には、励起電圧印加後、時間経過に伴う電流の減衰を示す3つの異なる液体サンプルのチャート300が図示されている。図示の3つのサンプルは、類似するグルコース濃度を含むのに対し、全てが異なる赤血球値、すなわち異なるヘマトクリット値を含んでいる。最小のヘマトクリット値を有するサンプルはライン310で示され、点線範囲350で示される全域で最も急な傾きを有している。対照的に、最も高いヘマトクリット値を有するサンプルは、ライン330で示され、図示の領域350の全域にわたって最も緩やか

50

な傾きを有する。ライン320は、中間のヘマトクリット値を有するサンプルを表している。図示のように、3つのライン310, 320, 330は全て、領域340によって示されるように、通常未来の時点における略共通の電流値に向かって収束する。

【0084】

ある実施形態では、グルコース濃度は電流減衰曲線の形状に影響を及ぼし得る。例えば、異なるヘマトクリット値は、電流減衰曲線の収束に影響を及ぼし得る。特に、低濃度のグルコースを含むサンプルは、高濃度のグルコースを含むサンプルより略共通の電流値に早く到達する。同様に、低濃度のグルコース含むサンプルを表す電流減衰曲線は、略共通の電流値に、高濃度のグルコース含むサンプルを表す電流減衰曲線より短時間で収束する。広範囲なグルコース濃度を決定するには、2以上の時間セグメントが必要であり、また、異なる時間セグメントと関連する較正パラメータは異なっている。

10

【0085】

別の実施形態では、より遅い時間に到達する略共通の電流値を決定するため、1以上の電流減衰曲線の1以上の時間セグメントに、推定技術が適用できる。例えば、単一の電流減衰曲線の傾き情報と関連するデータは、未来の電流値又は関連する時間値の決定に用いられる。点線領域350内に含まれるデータは、線形又は他の曲線に適合する技術を用いて推定され、該データによって、領域340内の関連する電流値を決定する。かかる技術により、グルコース濃度をより短時間で決定する別の方法が提供される。このような傾き、又は他の関連データは、任意の1以上の時間セグメントと関連させて使用できる。

【0086】

20

電流減衰曲線と関連する傾斜情報を決定するため、既述のように、2つの時間セグメントと関連する2以上の電流測定値からの電流値データが得られる。次に、これら電流値データを、幾つかの未来時点における予測電流値を提供するように形成された適切な数学的方程式と適合させる。例えば、図示方法は、第1時点での励起電圧と関連する第1電流値の測定と、第2時点での励起電圧と関連する第2電流値の測定と、を含む。該方法は、次に、未来時点での予測電流値を決定できるが、ここで、該予測電流値は、第1及び第2電流値に基づいて推定された電流減衰曲線を用いて決定される。次いで、上述したように被分析物濃度が前記予測電流値及び動的に選択された較正曲線に基づいて算出される。

【0087】

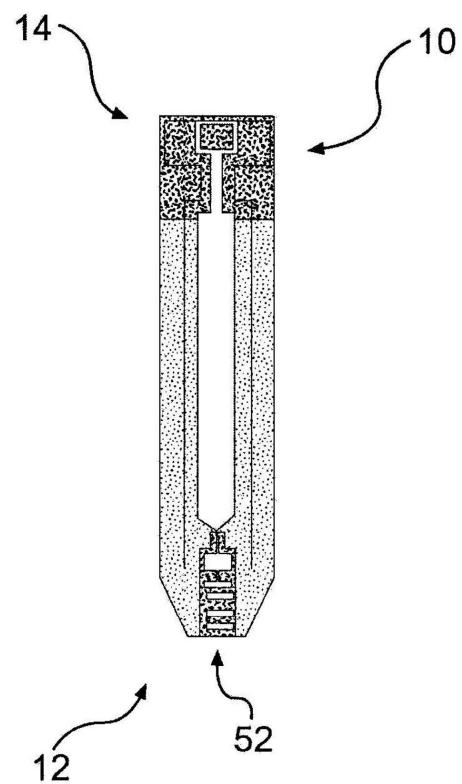
30

ある実施形態では、推定された電流減衰曲線は、複数の電流減衰曲線の中から選択できる。これら推定電流減衰曲線は、実験的なデータに基づくか、又はあらゆる適當な当業者に公知技術を用いて得られる。かかる電流減衰曲線は、1以上の時間セグメント、被分析物濃度、又は他の既述したパラメータと関連する。

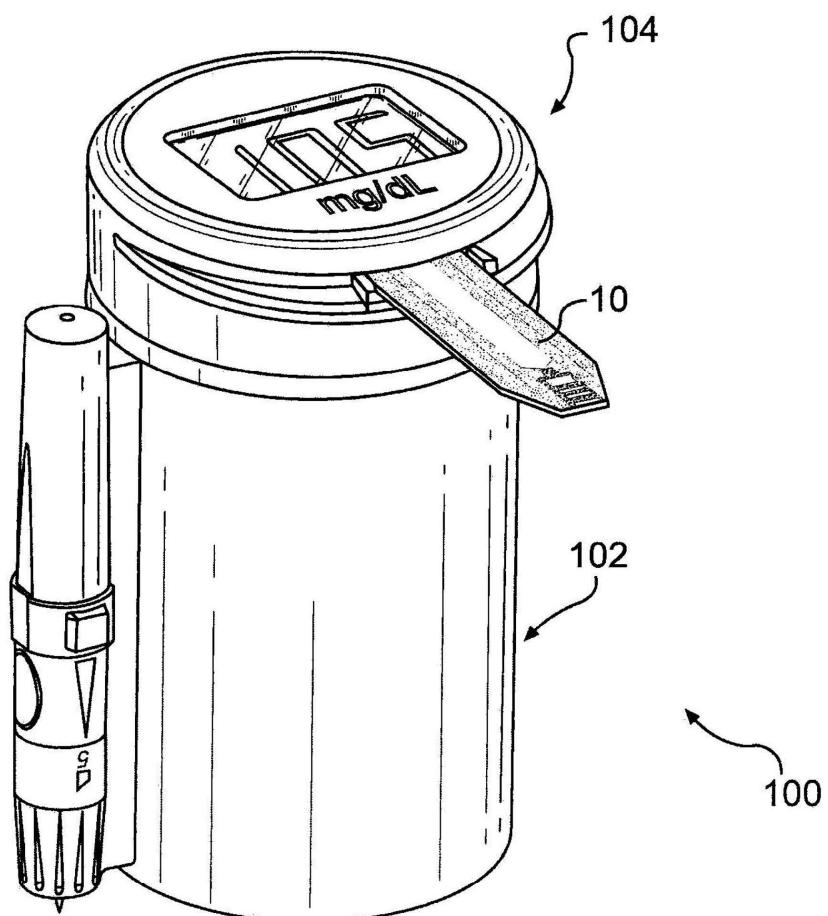
【0088】

本発明に係るその他の実施形態は、本明細書に開示された本発明の説明及び実施を考慮することによって当業者には明らかであろう。本説明及び実施例は、例示的なものとして考慮されたに過ぎず、本発明の真の範囲及び精神は、以下の特許請求の範囲に示されていることを意図している。

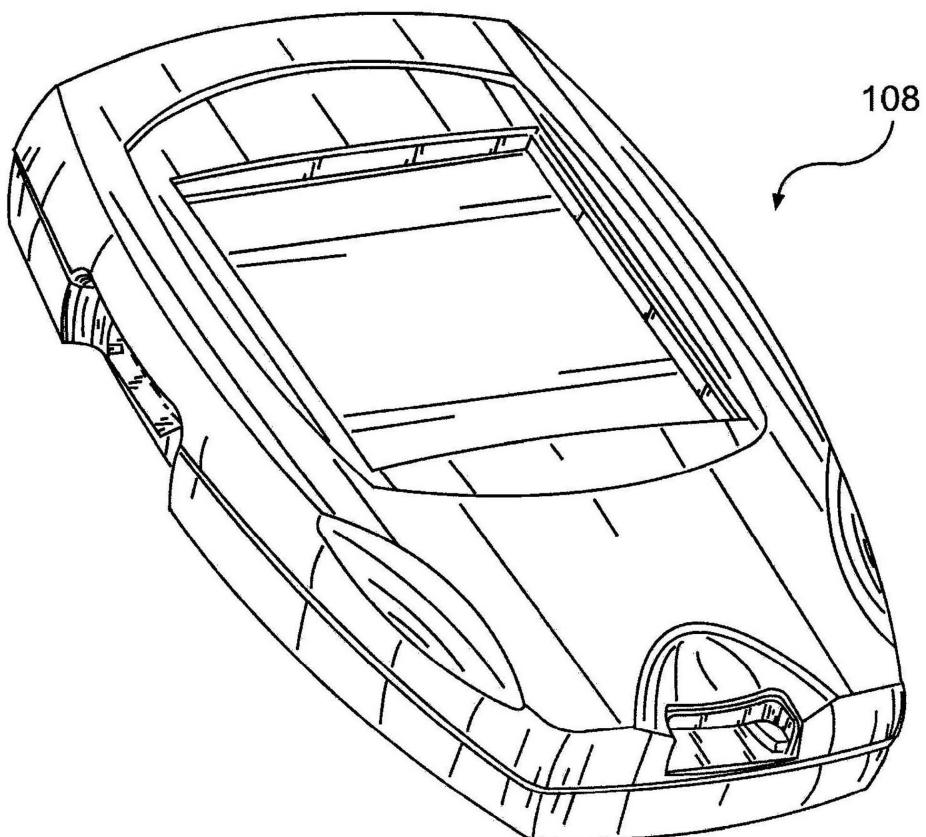
【図1A】



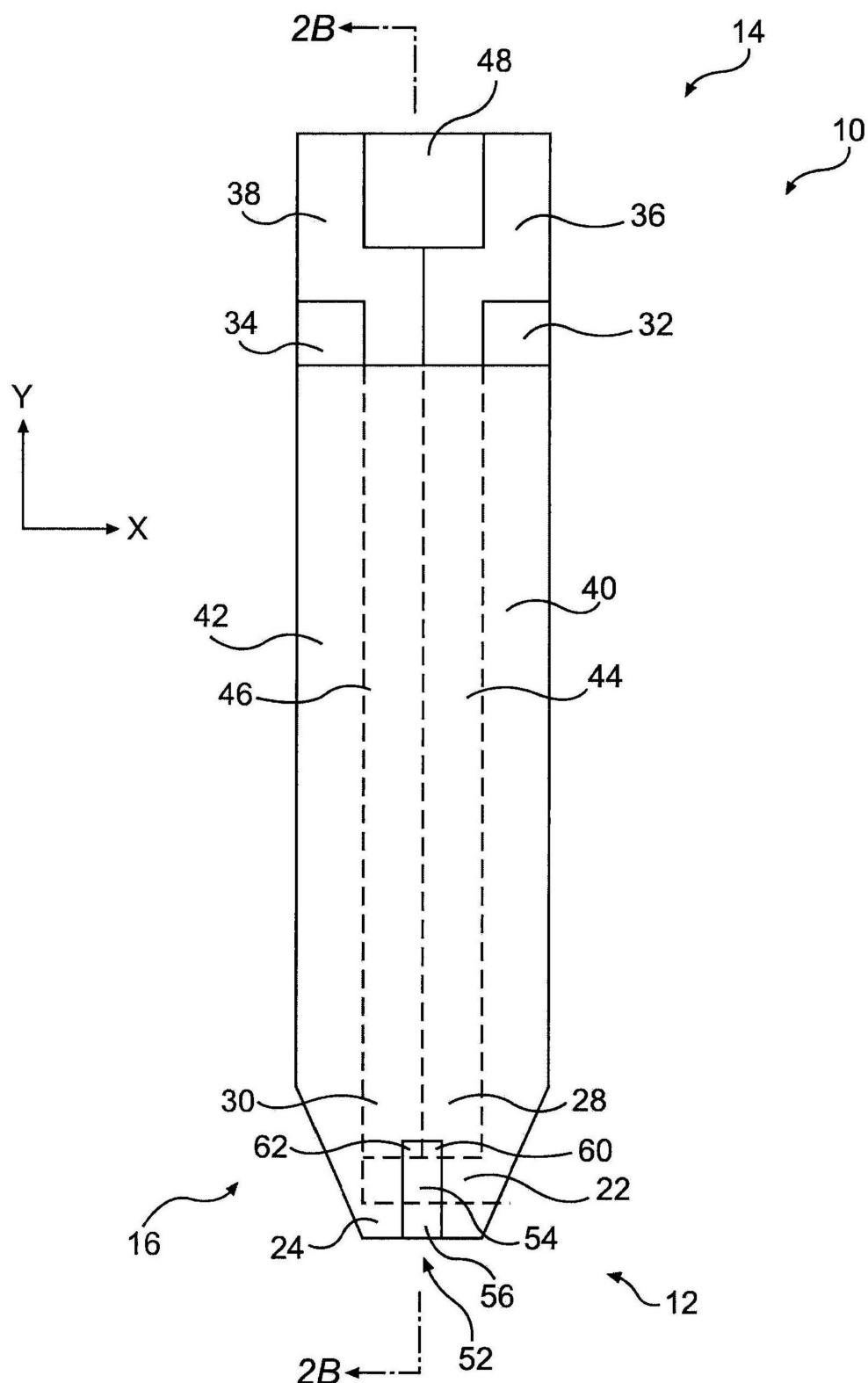
【図1B】



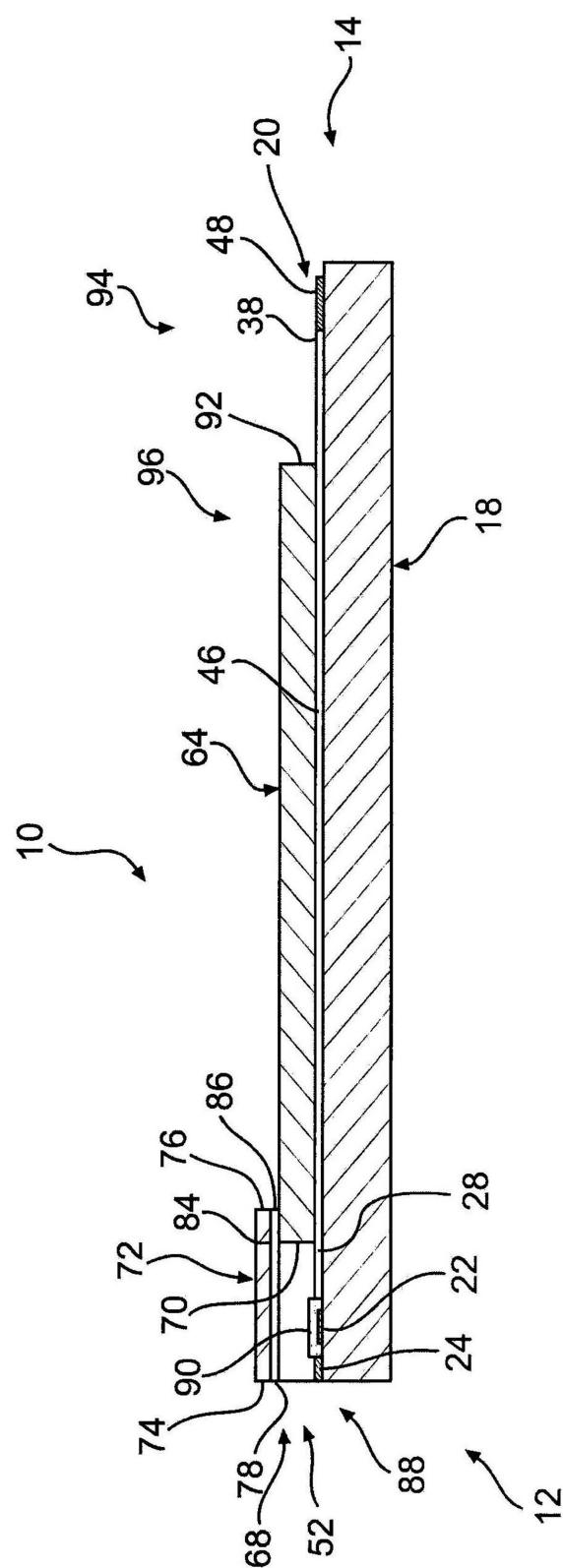
【図1C】



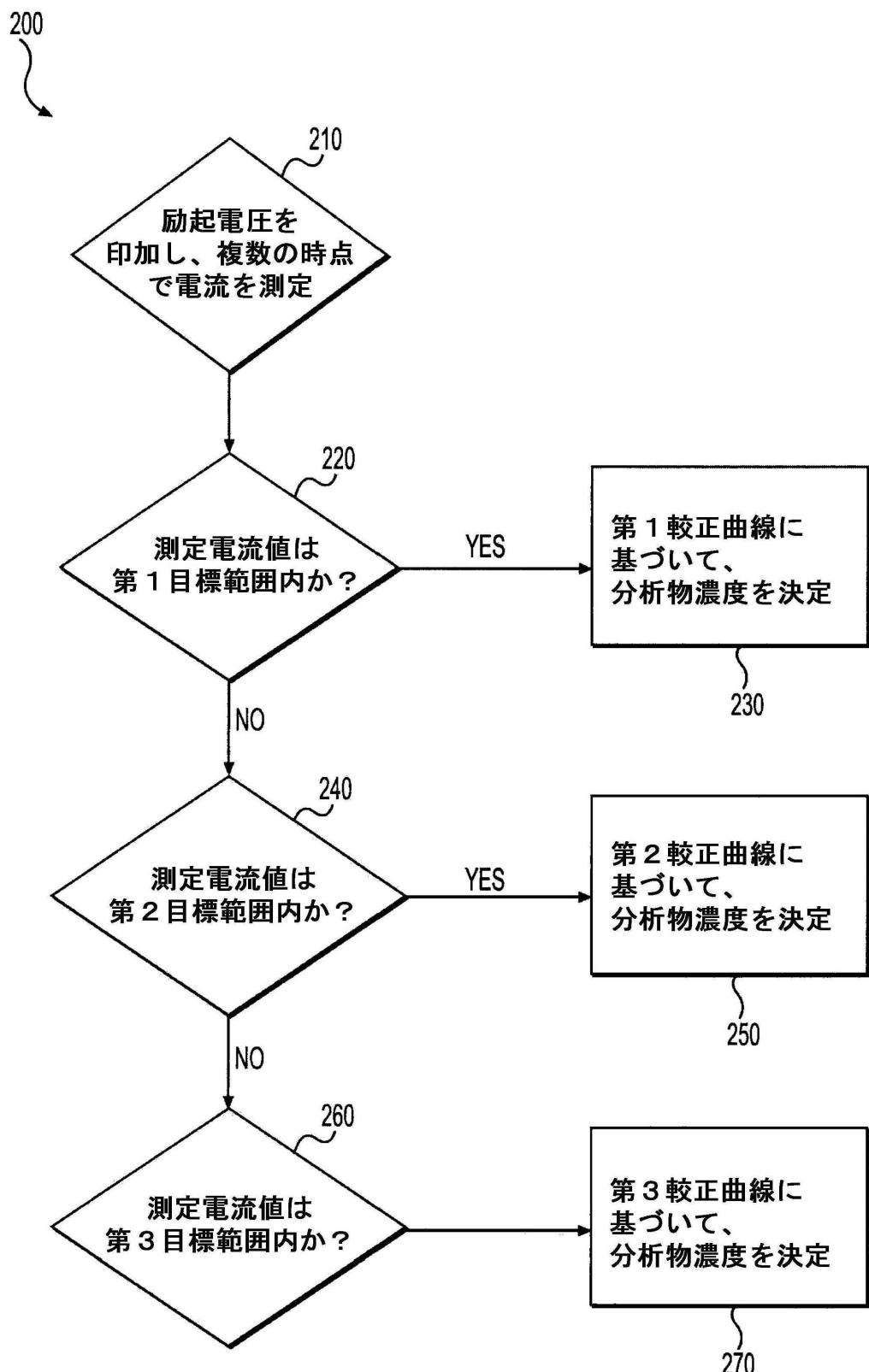
【図2A】



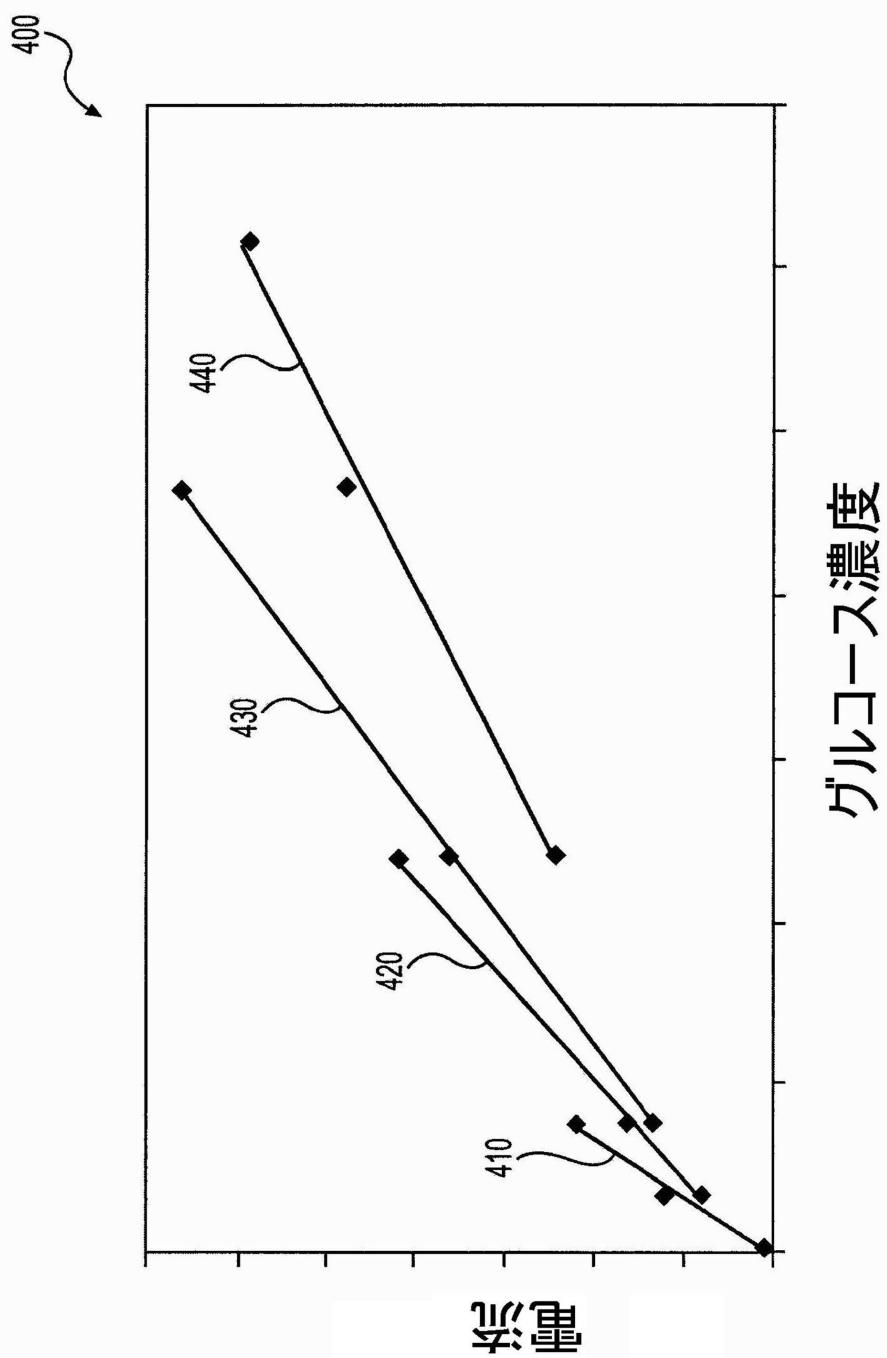
【図2B】



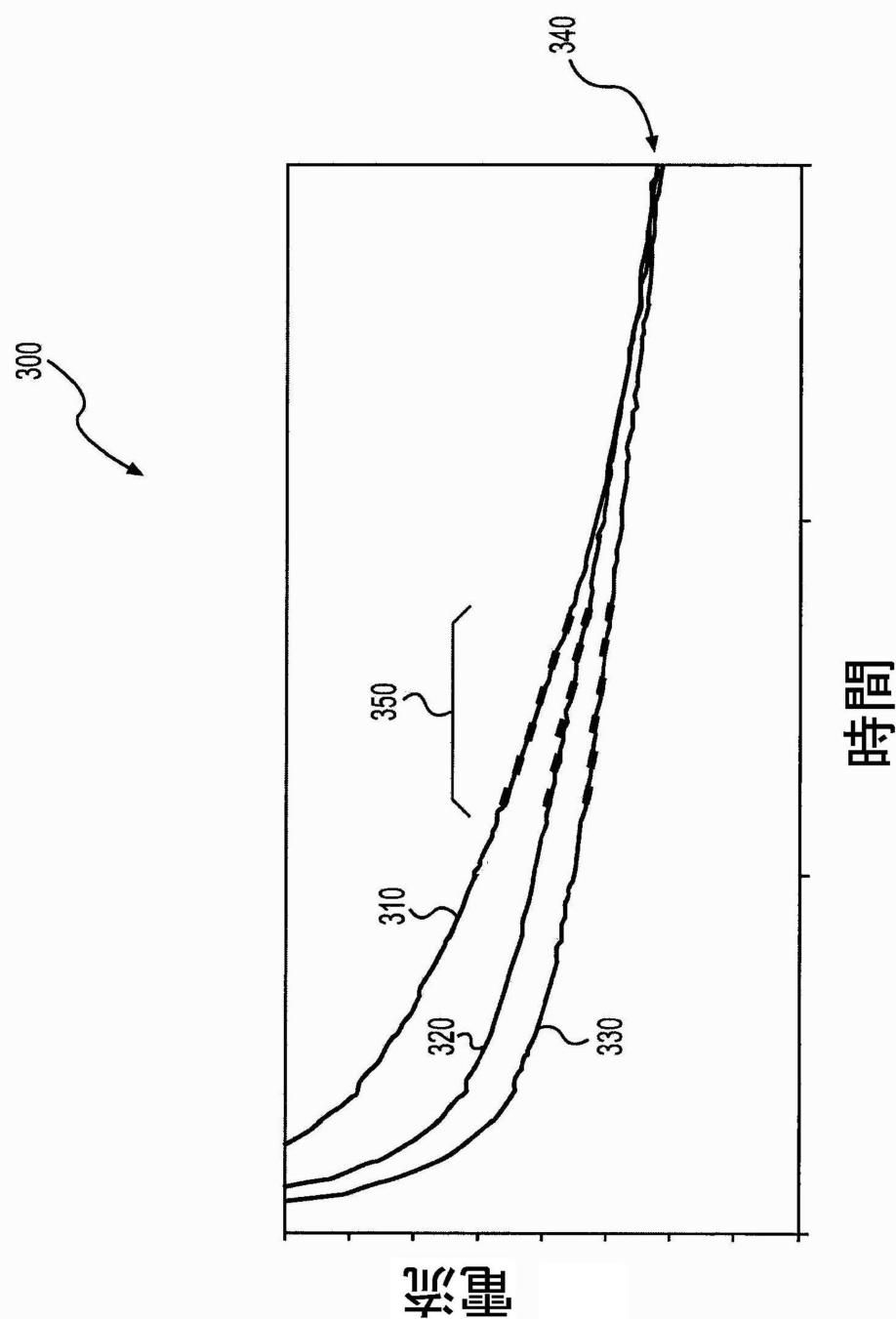
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開平09-292387(JP, A)
実開昭62-079159(JP, U)
特表2005-517181(JP, A)
特開昭63-061147(JP, A)
国際公開第2007/032286(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 01 N 27/26
G 01 N 27/327
G 01 N 27/416