

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5306521号  
(P5306521)

(45) 発行日 平成25年10月2日(2013.10.2)

(24) 登録日 平成25年7月5日(2013.7.5)

(51) Int.Cl.	F I
<b>A 6 1 B 5/1473 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/14 3 3 1
<b>A 6 1 B 5/1486 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/14 3 4 0
<b>G O 1 N 33/66 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/66 D
<b>G O 1 N 27/416 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/66 C
	G O 1 N 27/46 3 3 8

請求項の数 13 (全 105 頁)

(21) 出願番号	特願2012-169323 (P2012-169323)	(73) 特許権者	504016422
(22) 出願日	平成24年7月31日(2012.7.31)		デックスコム・インコーポレーテッド
(62) 分割の表示	特願2012-6893 (P2012-6893) の分割		アメリカ合衆国・カリフォルニア・921 21・サン・ディエゴ・シークエンス・ド ライヴ・6340
原出願日	平成17年7月13日(2005.7.13)	(74) 代理人	100108453
(65) 公開番号	特開2012-213654 (P2012-213654A)		弁理士 村山 靖彦
(43) 公開日	平成24年11月8日(2012.11.8)	(74) 代理人	100064908
審査請求日	平成24年8月3日(2012.8.3)		弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	60/587,787	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成16年7月13日(2004.7.13)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	60/587,800		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成16年7月13日(2004.7.13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検体センサを患者の体内に挿入するためのセンサシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

検体センサを患者の体内に挿入するためのセンサシステムであって、該システムは、患者の皮膚への経皮的挿入に適合されたセンサと、患者の皮膚に近接して配置されるように適合されたハウジングと、ハウジングを通して患者の皮膚内へとセンサを挿入するように構成されたアプリケータと、

を備え、該アプリケータは、

ハウジングと解除可能に対合するように、且つ、センサが挿入された後、ハウジングから自動的に解除されるように構成されている、システム。

【請求項 2】

ハウジングと解除可能に対合するように構成された電子機器ユニットを更に備えている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記電子機器ユニットが、前記ハウジングに摺動嵌合するように構成されている、請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記アプリケータの自動的な解除が、前記電子機器ユニットの前記ハウジングとの対合と同時にするように構成されている、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 5】

前記アプリケーションの自動的な解除と同時に行われる前記電子機器ユニットの前記ハウジングへの対合は、前記センサの前記電子機器ユニットとの動作可能な接続に反応して行われる、請求項 4 に記載のシステム。

## 【請求項 6】

前記電子機器ユニット及び前記ハウジングは相互係合する端子をそれぞれ含み、前記電子機器ユニット及び前記ハウジングは対合すると前記相互係合する端子を封止するように構成されている、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 7】

前記ハウジングに解除可能に対合された前記電子機器ユニットがともにサブアセンブリを含み、前記サブアセンブリは約  $8 \text{ cm}^3$  以下の容積を有する、請求項 2 に記載のシステム。

10

## 【請求項 8】

前記サブアセンブリの主表面は約  $8 \text{ cm}^2$  以下の表面積を有し、前記サブアセンブリの主表面は、使用の際に患者の皮膚に近接して置かれるように構成されている、請求項 7 に記載のシステム。

## 【請求項 9】

前記電子機器ユニットは、保持力維持構成によって、前記ハウジングに解除可能に対合された、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 10】

20

前記アプリケーションは、保持力維持構成によって、前記ハウジングに解除可能に対合された、請求項 1 に記載のシステム。

## 【請求項 11】

安全ラッチ機構を更に含み、前記安全ラッチ機構の解除前に前記センサを前記アプリケーション内でロックするように構成された、請求項 1 に記載のシステム。

## 【請求項 12】

前記システムは、センサが挿入される前に、前記電子機器ユニットが前記ハウジングと解除可能に対合するように構成された、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 13】

前記アプリケーションは、使用者が該アプリケーションを作動させた際に、針によって前記センサを搬送させて、前記ハウジングを通して延び、前記患者の皮膚内へとセンサを挿入するように構成された、請求項 1 に記載のシステム。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、一般に、患者の検体を測定するためのシステム及び方法に関する。より詳細には、本発明は患者のグルコースを経皮的に測定 (transcutaneous measurement) するためのシステム及び方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

40

糖尿病は、膵臓が十分なインスリンを産生できない (1 型またはインスリン依存型)、及び/またはインスリンが作用しない (2 型または非インスリン依存型) 疾患である。糖尿病状態では、患者は、例えば腎不全、皮膚潰瘍、または眼球硝子体の出血など、小血管の劣化に伴う一連の身体障害を起こすことがある高血糖を患う。血糖低下反応 (低血糖) は、インスリンを不注意で過量に投与することによって、あるいは通常用量のインスリンまたは血糖降下剤を、特別な運動や不十分な食物摂取時に投与した後、起きることがある。

## 【0003】

従来、糖尿病の患者は、一般に不快感を伴うフィンガー穿刺法 (finger pricking method) を必要とする、血糖自己測定 (SMBG : self-monitoring blood glucose) モニタ

50

ーを装着している。快適性や簡便性に欠けることから、糖尿病患者は通常、自分の血糖値を1日に2～4回測定するだけである。残念ながら、そのような時間間隔ではこれまで糖尿病患者が低血糖または低血糖状態を発見するのが遅すぎる場合があり、危険な副作用を招く場合もある。従来の方法によると、糖尿病患者が適時にSMBG値を測定する見込みが低いだけでなく、患者はまた自分の血糖が上昇(増加)しているのか低下(減少)しているのか分からない場合も多い。このため、経験に基づいてインスリン療法の判断を下すことができなくなる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許第6,695,860号明細書

【特許文献2】米国特許第6,565,509号明細書

【特許文献3】米国特許第6,248,067号明細書

【特許文献4】米国特許第6,514,718号明細書

【特許文献5】米国特許第6,001,067号明細書

【特許文献6】米国特許第3,964,974号明細書

【特許文献7】米国特許第4,259,540号明細書

【特許文献8】米国特許第5,285,513号明細書

【特許文献9】米国特許第4,994,167号明細書

【特許文献10】米国特許第4,757,022号明細書

【特許文献11】米国特許第6,741,877号明細書

【特許文献12】米国特許第6,702,857号明細書

【特許文献13】米国特許第6,558,321号明細書

【特許文献14】米国特許第6,862,465号明細書

【特許文献15】米国特許出願公開第2003/9032874号明細書

【特許文献16】米国特許出願公開第2003/0217966号明細書

【特許文献17】米国特許出願公開第2004/0045879号明細書

【特許文献18】特表2002-513602号公報

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】“Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self Monitoring of Blood Glucose”, Diabetes Care, Volume 10, Number 5, September-October 1987

【非特許文献2】“A New Consensus Error Grid to Evaluate the Clinical Significance of Inaccuracies in the Measurement of Blood Glucose”, Diabetes Care, Volume 23, Number 8, August 2000

【非特許文献3】Diabetes Care 5:207-21(1982)

【非特許文献4】Anal. Chem., 66:1520-1529 (1994)

【非特許文献5】Anal Biochem 1971 Sep; 43(1):312-5

【非特許文献6】Fraser, D.M., “An Introduction to In Vivo Biosensing: Progress and Problems.” in “Biosensors and the Body,” D.M. Fraser, ed., 1997, pp. 1-56  
John Wiley and Sons, New York

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

第1の態様では、患者の検体を測定するためのセンサシステムが提供され、このシステムは、患者の皮膚内への経皮的挿入に適合されたセンサと、患者の皮膚に近接して配置されるように適合されたハウジングと、ハウジングに解除可能(releasably)に取り付けられた電子機器ユニット、ハウジングを通して患者の皮膚内へとセンサを挿入するように構成されたアプリケーションと、を含み、アプリケーションはハウジングと解除可能に対合(mate)するように適合されていると共に、電子機器ユニットがハウジングに取り付けられるとハ

10

20

30

40

50

ウジングから解除するように構成されている。

【0007】

第1の態様の実施形態では、電子機器ユニットはハウジング内へと摺動嵌合するように構成されている。

【0008】

第1の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、電子機器ユニットがハウジング内へと摺動嵌合することをガイドするようにテーパ状とされている。

【0009】

第1の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、ハウジングと自己整合する (self-align) ように構成された構造を有する。

10

【0010】

第1の態様の実施形態では、電子機器ユニット及びハウジングは相互係合端子をそれぞれ含み、電子機器ユニット及びハウジングは対合すると相互係合端子を封止するように構成されている。

【0011】

第1の態様の実施形態では、センサシステムは、安全ラッチ機構の解除前にセンサをアプリケーション内にロックするように構成された安全ラッチ機構を更に含む。

【0012】

第1の態様の実施形態では、ハウジングに解除可能に対合された電子機器ユニットはともにサブアセンブリを含み、サブアセンブリは約  $8 \text{ cm}^3$  以下の容積を有する。

20

【0013】

第1の態様の実施形態では、サブアセンブリの主表面は約  $8 \text{ cm}^2$  以下の表面積を有し、サブアセンブリの主表面は、使用の際に患者の皮膚に近接して置かれるように構成されている。

【0014】

第2の態様では、患者の検体を測定するためのセンサシステムが提供され、このシステムは、患者の皮膚内への経皮的挿入に適合されたセンサと、患者の皮膚に近接して配置されるように適合された電子機器ユニットを含むハウジングと、力を加えるとハウジングを通して患者の皮膚内へとセンサを挿入するように構成されたアプリケーションと、を含み、アプリケーションは安全ラッチ機構の解除前にアプリケーション内でセンサをロックするように構成された安全ラッチ機構を含む。

30

【0015】

第2の態様の実施形態では、アプリケーションは、プランジャに力を加えると患者の皮膚内にセンサを挿入するように構成されたプランジャを含む。

【0016】

第2の態様の実施形態では、安全ラッチ機構はプランジャを静止位置にロックするように構成されている。

【0017】

第3の実施形態では、経皮的検体センサシステムを患者に埋め込むための方法が提供され、この方法は、アプリケーションがハウジングに解除可能に対合され、且つハウジングが患者の体内へと挿入されるように構成されたセンサを含む、経皮的検体センサを患者に挿入するためのアプリケーションを設けるステップと、ハウジングを患者の皮膚に近接して配置するステップと、センサを患者の体内へと挿入するステップと、電子機器ユニットをハウジング内へと挿入するステップと、を含み、アプリケーションは、電子機器ユニットがハウジングに取り付けられるとハウジングから解除するように構成されている。

40

【0018】

第3の態様の実施形態では、電子機器ユニットを挿入するステップは、電子機器ユニットをハウジング内へと摺動するステップを含む。

【0019】

第3の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、電子機器ユニットがハウジング内へ

50

と摺動することをガイドするように構成されたテーパ状とされている。

【0020】

第3の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、電子機器ユニットをハウジングと自己整合させるように構成された構造を有する。

【0021】

第3の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、ハウジング上の少なくとも1つの端子と相互係合するように構成された少なくとも1つの端子を含み、電子機器ユニットを挿入するステップは、電子機器ユニットをハウジングに解除可能に取り付け、それにより相互係合端子を水分から封止するステップを更に含む。

【0022】

第3の態様の実施形態では、アプリケーションは、安全ラッチ機構の解除前にセンサをアプリケーション内にロックするように構成された安全ラッチ機構を更に含む。

【0023】

第3の態様の実施形態では、方法は、センサを患者の体内に挿入する前に安全ラッチ機構を解除するステップを更に含む。

【0024】

第4の態様では、患者の検体を測定するためのセンサシステムが提供され、このシステムは、患者の皮膚内への経皮的挿入に適合されたセンサと、患者の組織外部に配置されるように適合されたハウジングと、ハウジングに解除可能に取り付け可能であり、センサと動作可能に接続する少なくとも1つの端子を含む電子機器ユニットと、を含み、ハウジング及び電子機器ユニットは互いにキーによって適合され、キーはセンサと電子機器ユニット間の動作可能な接続を制御する。

【0025】

第4の態様の実施形態では、ハウジングは少なくとも1つの端子を含み、電子機器ユニットは少なくとも1つの端子を含み、キーは、解除可能に取り付けられるときハウジングの端子を電子機器ユニットの端子に対合するように適合された構成を含む。

【0026】

第4の態様の実施形態では、ハウジング及び電子機器ユニットはそれぞれラベルを含み、それによりハウジングをラベルによって電子機器ユニットと対応させることができる。

【0027】

第4の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、センサ情報が置かれている識別キーを備えてプログラムされる。

【0028】

第4の態様の実施形態では、識別キーは所期のセンサ寿命期間を示す情報を含む。

【0029】

第4の態様の実施形態では、識別キーは較正情報を含む。

【0030】

第4の態様の実施形態では、センサシステムは電子機器ユニットからの伝送を受け取るように構成された受信機を更に含む、伝送は識別キーを含み、受信機は伝送された識別キーからのセンサ情報を処理するように構成されている。

【0031】

第4の態様の実施形態では、センサシステムは電子機器ユニットからの伝送を受け取るように構成された受信機を更に含む、伝送は較正されたセンサデータを生成するように使用される較正情報を含み、受信機は、較正されたセンサデータを所定の期間にわたって表示するようにプログラムされている。

【0032】

第4の態様の実施形態では、ハウジング及び電子機器ユニットは電氣的に適合され、電子機器ユニットは、ハウジングに置かれた識別キーを含む識別チップを処理するように構成されている。

【0033】

10

20

30

40

50

第5の態様では、患者の検体を測定するためのセンサシステムが提供され、このシステムは、患者の皮膚内への経皮的挿入に適合されたセンサと、患者の組織外部に配置されるように適合されたハウジングと、ハウジングに動作可能に取り付けられた電子機器ユニットと、及び電子機器ユニットからの伝送を受け取り、且つ少なくとも1つのセンサシステムのセンサデータを表示するように構成された受信機と、を含み、センサシステムは予め選択された条件に反応してセンサシステムを動作不能にするように構成されている。

【0034】

第5の態様の実施形態では、センサシステムは所定の期間の後にセンサを無効にすることによって動作不能になるように構成されている。

【0035】

第5の態様の実施形態では、電子機器ユニットがハウジングに解除可能に取り付けられており、センサシステムは、電子機器ユニットをハウジングから解除するとすぐにセンサを無効にすることによって、センサシステムを動作不能にするように構成されている。

【0036】

第5の態様の実施形態では、センサシステムは、電子機器ユニットをハウジングから解除するとすぐにセンサを患者から後退させる (retract) ことによって、センサを無効にするように構成されている。

【0037】

第5の態様の実施形態では、センサシステムは、電子機器ユニットをハウジングから解除するとすぐにセンサを不能にすることによって、センサを無効にするように構成されている。

【0038】

第5の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、センサに関連する所定の期間を示す情報を提供する識別キーを備えてプログラムされている。

【0039】

第5の態様の実施形態では、受信機は所定の期間だけセンサデータを表示するように構成されている。

【0040】

第5の態様の実施形態では、センサシステムは所定の期間の後にセンサデータの表示を中止することによって動作不能になるように構成されている。

【0041】

第5の態様の実施形態では、受信機は、別のセンサシステムを起動する前にセンサの切断を確認するようにプログラムされている。

【0042】

第5の態様の実施形態では、電子機器ユニットはセンサ挿入を示す情報を伝送するようにプログラムされており、受信機はセンサシステムを起動する前にセンサ挿入を確認するようにプログラムされている。

【0043】

第5の態様の実施形態では、受信機はセンサデータを予め選択された変化に関して検査することによって、センサ挿入を識別するように構成されている。

【0044】

第5の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、センサ寿命の所定の期間を示すセンサ情報を含む識別キーを備えてプログラムされている。

【0045】

第5の態様の実施形態では、識別キーは校正情報を更に含む。

【0046】

第6の態様では、患者の検体を測定するための方法が提供され、この方法は、患者の組織内への経皮的挿入に適合されたセンサ、患者の組織外部に配置されるように適合されたハウジング、ハウジングに解除可能に取付け可能に構成され、センサと動作可能に接続する少なくとも1つの端子を含む電子機器ユニットを含み、ハウジング及び電子機器ユニッ

10

20

30

40

50

トは互いにキーによって適合され、キーはセンサと電子機器ユニット間の動作可能な接続を制御するシステムを含むセンサシステムを設けるステップと、センサを患者に埋め込むステップと、患者の検体濃度信号を所定期間にわたって連続的に測定するステップと、を含む。

【 0 0 4 7 】

第 6 の態様の実施形態では、方法は、基準検体値を使用せずに検体濃度信号を校正するステップを更に含む。

【 0 0 4 8 】

第 6 の態様の実施形態では、方法は、センサ挿入前に得られた保存校正情報を使用して検体濃度信号を校正するステップを更に含む。

10

【 0 0 4 9 】

第 6 の態様の実施形態では、センサシステムは、少なくとも約 7 日間にわたって患者の検体濃度信号を連続的に測定するように構成されている。

【 0 0 5 0 】

第 6 の態様の実施形態では、方法は、予め選択された条件に反応してセンサシステムを選択的に動作不能にするステップを更に含む。

【 0 0 5 1 】

第 7 の態様では、埋め込み可能なグルコースセンサを使用して患者のグルコースを測定するための方法が提供され、この方法は、作用電極を設けることによって埋め込み可能なグルコースセンサの電極アセンブリを形成するステップと、作用電極に絶縁被覆を形成するステップと、絶縁被覆上に基準電極を形成するステップと、銀 - 塩化銀層を形成するように基準電極を塩素化処理するステップと、電極アセンブリを患者に埋め込むステップと、埋め込み可能なセンサを使用して患者のグルコース濃度を測定するステップと、を更に含む。

20

【 0 0 5 2 】

第 7 の態様の実施形態では、患者のグルコース濃度を測定するステップは、所定の期間の後に実行される。

【 0 0 5 3 】

第 7 の態様の実施形態では、期間は約 3 時間未満である。

【 0 0 5 4 】

第 7 の態様の実施形態では、期間は約 1 時間以下である。

30

【 0 0 5 5 】

第 7 の態様の実施形態では、方法は電極アセンブリを膜システムで被覆するステップを更に含み、ステップは電極アセンブリを患者に埋め込む前に実行される。

【 0 0 5 6 】

第 7 の態様の実施形態では、方法は電極アセンブリをセンサ電極に動作可能に接続するステップを更に含む。

【 0 0 5 7 】

第 7 の態様の実施形態では、患者のグルコース濃度を測定するステップは、少なくとも約 3 日間にわたって患者のグルコース濃度を連続的に測定するステップを含む。

40

【 0 0 5 8 】

第 8 の態様では、患者の検体濃度を測定するための方法が提供され、この方法は、センサを形成するステップを含み、センサを形成するステップは、作用電極を設けるステップと、作用電極の一部の上に絶縁被覆を形成し、作用電極の少なくとも一部は露出された電気活性面積 (electroactive surface area) を含むステップと、絶縁被覆の上に電気活性面積を有する基準電極を形成するステップと、基準電極に処置を施し、処置を施すステップによってセンサの生体内性能を強化するステップと、電気活性面積の少なくとも一部の上に膜システムを形成し、それにより感知を行うステップと、センサを患者に埋め込むステップと、患者の検体濃度を所定の期間にわたって連続的に測定するステップと、を含む。

50

## 【 0 0 5 9 】

第 8 の態様の実施形態では、作用電極は金属ワイヤから形成される。

## 【 0 0 6 0 】

第 8 の態様の実施形態では、金属ワイヤは白金を含む。

## 【 0 0 6 1 】

第 8 の態様の実施形態では、絶縁被覆を形成するステップは、作用電極に絶縁被覆を蒸着させるステップを含む。

## 【 0 0 6 2 】

第 8 の態様の実施形態では、絶縁被覆はポリ（パラ - キシリレン）を含む。

## 【 0 0 6 3 】

第 8 の態様の実施形態では、基準電極は作用電極の周りに形成された銀ワイヤを含む。

## 【 0 0 6 4 】

第 8 の態様の実施形態では、基準電極に処置を施すステップは、基準電極に塩素化処理を施すステップを含む。

## 【 0 0 6 5 】

第 8 の態様の実施形態では、方法は基準電極の少なくとも一部を絶縁被覆で覆うステップを更に含み、基準電極の少なくとも一部は露出された電気活性面積を含む。

## 【 0 0 6 6 】

第 9 の態様では、経皮的検体センサアセンブリが提供され、このアセンブリは、患者の皮膚上に取り付けるように適合されたハウジングと、患者の検体濃度を測定するように構成されたセンサと、を含み、センサは、出口部位で患者の皮膚を通して挿入するように構成された生体内部分と、ハウジングを通して延び、センサ挿入後に患者の皮膚上にとどまるように適合された生体外部分、及び生体内部分と生体外部分の間にありセンサ挿入後に出口部位を通して延びるように構成された移行部分と、を含み、センサは抗菌特性を有する。

## 【 0 0 6 7 】

第 9 の態様の実施形態では、センサは微生物の成長を受動的に阻止するように構成されている。

## 【 0 0 6 8 】

第 9 の態様の実施形態では、センサは、センサに抗菌特性を与える銀材料を含む。

## 【 0 0 6 9 】

第 9 の態様の実施形態では、センサは微生物の成長を能動的に阻止するように構成されている。

## 【 0 0 7 0 】

第 9 の態様の実施形態では、センサは微生物の成長を阻止する電流を通すように構成された補助電極を含む。

## 【 0 0 7 1 】

第 9 の態様の実施形態では、移行部分は抗菌特性を有する。

## 【 0 0 7 2 】

第 10 の態様では、経皮的検体センサアセンブリが提供され、このアセンブリは、患者の皮膚に取り付けるように適合されたハウジングと、第 1 の位置と第 2 の位置との間で互いに対して接続するように構成された第 1 の部分及び第 2 の部分を含むハウジングと、患者の検体値を測定するように構成されており、ハウジングから延び、患者の皮膚を通して挿入するように適合されているセンサと、を含む。

## 【 0 0 7 3 】

第 10 の態様の実施形態では、ハウジングは、ハウジングが第 1 の位置にあるとき、センサの患者の体内への挿入をガイドするように構成されている。

## 【 0 0 7 4 】

第 10 の態様の実施形態では、第 1 の位置及び第 2 の位置は、ハウジングが第 1 の位置にあるとき、センサを患者の体内へと挿入するように適合された挿入角度に枢動するよう

10

20

30

40

50



に構成されている。

【 0 0 7 5 】

第 1 0 の態様の実施形態では、挿入角度は調整可能である。

【 0 0 7 6 】

第 1 0 の態様の実施形態では、センサは、ハウジングが第 2 の位置にあるとき、患者の検体の値を測定するように構成されている。

【 0 0 7 7 】

第 1 0 の態様の実施形態では、センサアセンブリは、ハウジングの第 1 の部分と第 2 の部分を第 2 の位置に固定するための機械的継手を更に含む。

【 0 0 7 8 】

第 1 0 の態様の実施形態では、第 1 の部分及び第 2 の部分は、第 1 の位置と第 2 の位置との間でハウジングの接続を可能にするように構成されたヒンジを含む。

【 0 0 7 9 】

第 1 0 の態様の実施形態では、センサは、第 1 の位置と第 2 の位置との間でハウジングが接続する間、湾曲するように構成されている。

【 0 0 8 0 】

第 1 0 の態様の実施形態では、センサは、センサが湾曲するときの動きを 吸収するように構成されている。

【 0 0 8 1 】

第 1 1 の態様では、経皮的検体センサアセンブリが提供され、このアセンブリは、患者の皮膚に取り付けるように適合されたハウジングと、ハウジングと解除可能に対合するように構成された電子機器ユニットと、患者の検体の値を測定するように構成されたセンサと、を含み、センサは、電子機器ユニットがハウジングと対合するとき電子機器ユニットと動作可能に接続する。

【 0 0 8 2 】

第 1 1 の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、摺動嵌合、スナップ嵌め、圧入嵌め、及び締め込み嵌めからなる群から選択される機械的嵌合によって、ハウジングと解除可能に対合するように構成されている。

【 0 0 8 3 】

第 1 1 の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、この電子機器ユニットから延びているタブと、取付けアセンブリであって、この取付けアセンブリから延びているタブを含む取付けアセンブリと、を含み、これらタブは、電子機器ユニットとハウジングとの対合をガイドするように構成されている。

【 0 0 8 4 】

第 1 1 の態様の実施形態では、ハウジングは、解除可能に対合するとセンサを電子機器ユニットに動作可能に接続するように構成されている少なくとも 1 つの電気端子を含む。

【 0 0 8 5 】

第 1 1 の態様の実施形態では、電子機器ユニットは、解除可能に対合するとハウジングの電気端子に係合するように構成されている少なくとも 1 つの電気端子を含む。

【 0 0 8 6 】

第 1 1 の態様の実施形態では、ハウジングは少なくとも 2 つの電気端子を含む。

【 0 0 8 7 】

第 1 1 の態様の実施形態では、電気端子はセンサと同軸に整合される。

【 0 0 8 8 】

第 1 1 の態様の実施形態では、ハウジングの電気端子は導電性エラストマーを含む。

【 0 0 8 9 】

第 1 1 の態様の実施形態では、センサはハウジングの電気端子に近接して、またはハウジングの電気端子内に配設されている。

【 0 0 9 0 】

第 1 1 の態様の実施形態では、センサは電気端子を通して延びるように構成されている

10

20

30

40

50

。

【0091】

第11の態様の実施形態では、センサアセンブリは、電子機器ユニットをそこに解除可能に対合したハウジングから解除するように構成された少なくとも1つの解除ラッチを更

【0092】

に含む。  
第11の態様の実施形態では、解除ラッチはハウジング上に置かれ、電子機器ユニットをそこに解除可能に対合したハウジングから、手動で解除するように構成されている。

【0093】

第12の態様では、患者の検体濃度を測定するための経皮的システムが提供され、このシステムは、患者の皮膚を通して経皮的に配置するように適合されたセンサと、患者の皮膚に近接して配置するように適合された取付けユニットと、を含み、取付けユニットはセンサデータを処理するように構成された電子機器ユニットを含み、センサは取付けユニットから患者の体内へと延びるように構成されている。

10

【0094】

第12の態様の実施形態では、センサは、取付けユニットから一定の距離を延びるように構成されている。

【0095】

第12の態様の実施形態では、センサは、取付けユニットから調整可能な距離を延びるように構成されている。

20

【0096】

第12の態様の実施形態では、システムは、取付けユニットの裏面に配設された接着パッドを更

【0097】

に含む、接着パッドは取付けユニットを患者の皮膚に接着するように構成されている。  
第12の態様の実施形態では、接着パッドは防水性である。

【0098】

第12の態様の実施形態では、接着パッドは、連続気泡発泡体、独立気泡発泡体、不織繊維、織用繊維、及びспанレース繊維からなる群から選択される繊維を含む。

【0099】

第12の態様の実施形態では、接着パッドは取付けユニットの裏面を実質的に覆っている。

30

【0100】

第12の態様の実施形態では、接着パッドは取付けユニットの裏面の表面積より大きい表面積を覆うように構成されている。

【0101】

第12の態様の実施形態では、接着パッドは取付けユニットの裏面の表面積より2倍以上大きい表面積を覆うように構成されている。

【0102】

第12の態様の実施形態では、センサは、取付けユニットの縁より取付けユニットの中心に近い位置で取付けユニットを出るように構成されている。

40

【0103】

第12の態様の実施形態では、接着パッドは、取付けユニットの裏面に配設された延長可能な接着パッドを含み、延長可能な接着パッドは取付けユニットを患者の皮膚の上に接着するように構成されており、延長可能な接着パッドは伸張することによって解除されるように構成されている。

【0104】

第13の態様では、患者の検体を測定するための経皮的検体センサアセンブリが提供され、このアセンブリは、患者の皮膚上に取り付けるように構成されたハウジングと、遠位部分及び近位部分を含み、遠位部分は患者の皮膚を

50

位部分はハウジングに動作可能に接続されているセンサと、患者の検体を測定するように構成された電子機器と、を含み、電子機器はハウジングと連結されていると共に、少なくとも1つの電気端子を介してセンサと接続されており、電気端子は外環境の水分から実質的に封止されている。

【0105】

第13の態様の実施形態では、電気端子は、電気端子の少なくとも一部を実質的に取り囲む少なくとも1つの封止部材によって、外環境の水分から実質的に封止されている。

【0106】

第13の態様の実施形態では、電子機器は、ハウジングに脱着可能に接続可能な電子機器ユニットを含み、封止部材は、電子機器ユニットがハウジングに脱着可能に接続される

10

【0107】

第13の態様の実施形態では、センサアセンブリは、電子機器ユニットがハウジングに脱着可能に接続される

【0108】

第13の態様の実施形態では、封止部材は、可撓性材料、可鍛性材料、及びエラストマーからなる群から選択される少なくとも1つの材料を含む。

【0109】

第13の態様の実施形態では、封止部材はシリコン材料を含む。

【0110】

第13の態様の実施形態では、センサアセンブリはセンサの近位部分の周りに配設された封止材を更に含む。

20

【0111】

第13の態様の実施形態では、センサはハウジングから電気端子に近接して延び、またはハウジングから電気端子内を延びており、封止材はセンサと電気端子との間に空間を形成するように構成された粘性材料を含む。

【0112】

第13の態様の実施形態では、封止材は油、グリース、またはゲルを含む。

【0113】

第13の態様の実施形態では、封止部材はワセリンを含む。

30

【0114】

第14の態様では、経皮的検体センサが提供され、このセンサは、患者の皮膚を通して少なくとも部分的に挿入するように適合された生体内部分を含み、生体内部分は、患者の体内でセンサの生体内部分を安定位置に維持するように適合された固定機構を含む。

【0115】

第14の態様の実施形態では、固定機構は表面形状を有する少なくとも1つのワイヤを含む。

【0116】

第14の態様の実施形態では、固定機構はセンサの生体内部分から延びる少なくとも1つの構造を含み、この構造は、ピン(prong)、畝(ridge)、球状部、S曲部、突起(spine)、棘(barb)、翼、及びフックからなる群から選択される。

40

【0117】

第14の態様の実施形態では、固定機構は可変の表面形状を有する。

【0118】

第14の態様の実施形態では、固定機構の直径はセンサの生体内部分の少なくとも一部に沿って変化する。

【0119】

第14の態様の実施形態では、固定機構はセンサの生体内部分上に配設された多孔性材料を含む。

【0120】

50

第14の態様の実施形態では、多孔性材料はセンサに対する患者の組織の反応を修正(modify)するように構成されている。

【0121】

第14の態様の実施形態では、多孔性材料に生物活性剤が組み込まれている。

【0122】

第14の態様の実施形態では、多孔性材料は酸素富化材料を含む。

【0123】

第14の態様の実施形態では、センサの生体内部分内に生物活性剤が組み込まれている。

【0124】

第15の態様では、経皮的検体センサが提供され、このセンサは、遠位部分及び近位部分を含み、遠位部分は患者の皮膚を通して挿入するように適合されており、近位部分の少なくとも一部は遠位部分が患者に挿入されるとき患者の対外にとどまるように適合されており、センサは、このセンサの近位部分と遠位部分との間の動きを吸収するように構成されている。

【0125】

第15の態様の実施形態では、センサは、センサの生体内部分またはセンサの生体外部分での動きを吸収するように構成された湾曲を含む。

【0126】

第15の態様の実施形態では、湾曲は、屈曲することによる動きを吸収するように構成されている。

【0127】

第15の態様の実施形態では、センサは、拡張及び収縮するように構成された部材を含み、センサの生体内部分またはセンサの生体外部分での動きが吸収される。

【0128】

第15の態様の実施形態では、拡張及び収縮するように構成された部材は、ばね、アコーディオン、入れ子式デバイス(telescoping device)、及びペローズ式デバイスからなる群から選択される。

【0129】

第15の態様の実施形態では、センサは、患者の皮膚上に取り付けられるように適合された取付けユニットを更に含み、センサは、このセンサの近位部分で取付けユニットに動作可能に接続されていると共に、センサの遠位部分で取付けユニットから延び、センサの遠位部分は患者の皮膚下の挿入位置へと挿入されるように適合されており、センサの長さの少なくとも一部は、センサの近位部分を取付けユニットとの動作可能な接続から外すことなく、且つ遠位部分を患者の皮膚下の挿入位置から実質的に外すことなく、センサの近位部分とセンサの遠位部分との間の動きを吸収するように構成されている。

【0130】

第15の態様の実施形態では、センサの長さの少なくとも一部は可変の剛性を有する。

【0131】

第15の態様の実施形態では、センサは、螺旋形状(helical configuration)を有する少なくとも1つのワイヤを含み、可変剛性は螺旋ワイヤの可変ピッチ及び螺旋ワイヤの可変断面のうち少なくとも1つによってもたらされる。

【0132】

第15の態様の実施形態では、可変剛性はワイヤの可変硬度(variable hardness)によってもたらされる。

【0133】

第16の態様では、患者の体内へと経皮的に挿入するように構成されたデバイスが提供され、このデバイスは、生体内部分及び生体外部分を含み、デバイスは動きを吸収するように構成されており、生体外部分の動きが生体内部分に実質的に伝達されないように構成されている。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 4 】

第 1 7 の態様では、患者の検体濃度を経皮的に測定するためのセンサが提供され、このセンサは、作用電極と、基準電極と、作用電極と基準電極の間に配設された絶縁体と、作用電極の電気活性部分上及び基準電極の電気活性部分上に配設された膜システムと、を含む。

## 【 0 1 3 5 】

第 1 7 の態様の実施形態では、作用電極はワイヤを含み、基準電極はワイヤを含む。

## 【 0 1 3 6 】

第 1 7 の態様の実施形態では、ワイヤ同士は同軸である。

## 【 0 1 3 7 】

第 1 7 の態様の実施形態では、ワイヤはバルク材料を含む。

## 【 0 1 3 8 】

第 1 7 の態様の実施形態では、ワイヤ同士は並置されている。

## 【 0 1 3 9 】

第 1 7 の態様の実施形態では、基準電極は作用電極の周りに螺旋状に巻き付けられている。

## 【 0 1 4 0 】

第 1 7 の態様の実施形態では、センサは対電極を更に含む。

## 【 0 1 4 1 】

第 1 7 の態様の実施形態では、センサは別の作用電極を更に含む。

## 【 0 1 4 2 】

第 1 7 の態様の実施形態では、別の作用電極は作用電極に並置されている。

## 【 0 1 4 3 】

第 1 7 の態様の実施形態では、作用電極は検体濃度及びベースラインと相関する第 1 の信号を測定するように構成されており、別の作用電極は検体濃度による影響を実質的に受けずにベースラインと相関する第 2 の信号を測定するように構成されている。

## 【 0 1 4 4 】

第 1 7 の態様の実施形態では、センサは、センサに動作可能に接続され第 1 の信号から第 2 の信号を減じるように構成された電子機器を更に含む。

## 【 0 1 4 5 】

第 1 7 の態様の実施形態では、絶縁体はポリマー被覆を含む。

## 【 0 1 4 6 】

第 1 7 の態様の実施形態では、絶縁体はパリレンを含む。

## 【 0 1 4 7 】

第 1 7 の態様の実施形態では、膜システムの少なくとも一部に酵素が組み込まれており、酵素は検体と反応することができる。

## 【 0 1 4 8 】

第 1 7 の態様の実施形態では、酵素は作用電極の電気活性部分上に配設されている。

## 【 0 1 4 9 】

第 1 7 の態様の実施形態では、酵素は基準電極の電気活性部分上に実質的に配設されない。

## 【 0 1 5 0 】

第 1 7 の態様の実施形態では、センサは絶縁体で形成されたウインドウを更に含み、ウインドウは作用電極の電気活性部分を露出させる。

## 【 0 1 5 1 】

第 1 7 の態様の実施形態では、基準電極の電気活性部分は作用電極の長さに沿って分布されている。

## 【 0 1 5 2 】

第 1 7 の態様の実施形態では、センサは、センサに動作可能に接続された電子機器を更に含み、電子機器はピコアンペア ( p A ) レベルの電流として検体濃度を測定するように

10

20

30

40

50

構成されている。

【0153】

第17の態様の実施形態では、作用電極の電気活性部分は約 $0.000084\text{ cm}^2$ から約 $0.016\text{ cm}^2$ の表面積を有する。

【0154】

第17の態様の実施形態では、膜システムは少なくとも約50:1の酸素対検体の透過率を有する。

【0155】

第17の態様の実施形態では、膜システムは少なくとも約200:1の酸素対検体の透過率を有する。

10

【0156】

第18の態様では、患者のグルコース濃度を測定するための経皮的センサが提供され、このセンサは、電気活性部分を含む第1の電極と、電気活性部分を含む第2の電極と、電気活性部分の少なくとも一部の上に配設された膜システムと、を含み、膜システムは電極ドメイン、酵素ドメイン(enzyme domain)、及び抵抗ドメインを含み、センサは約 $40\text{ mg/dL}$ から少なくとも約 $400\text{ mg/dL}$ のグルコース濃度を測定するように構成されている。

【0157】

第18の態様の実施形態では、第1の電極は導電性ワイヤを含み、第2の電極は導電性ワイヤを含む。

20

【0158】

第18の態様の実施形態では、抵抗ドメインはグルコース透過性より高い酸素透過性を有する。

【0159】

第18の態様の実施形態では、センサは別個に堆積された阻害ドメインを含まず、アスコルビン酸塩(ascorbate)に対して実質的に無反応性である。

【0160】

第18の態様の実施形態では、電極ドメインは約 $0.1$ ミクロン(マイクロメートル)から約 $10$ ミクロンの厚さである。

【0161】

第18の態様の実施形態では、酵素ドメインは約 $0.1$ ミクロンから約 $10$ ミクロンの厚さである。

30

【0162】

第18の態様の実施形態では、抵抗ドメインは約 $0.1$ ミクロンから約 $10$ ミクロンの厚さである。

【0163】

第18の態様の実施形態では、電極ドメインはポリウレタンを含み、ポリウレタンは親水性成分を含む。

【0164】

第18の態様の実施形態では、酵素ドメインはグルコースオキシダーゼを含む。

40

【0165】

第18の態様の実施形態では、酵素ドメインはムタロターゼを更に含む。

【0166】

第18の態様の実施形態では、酵素ドメインは親水性ポリマーを更に含む。

【0167】

第18の態様の実施形態では、抵抗ドメインは親水性ポリウレタン及び疎水性ポリウレタンを含む。

【0168】

第18の態様の実施形態では、抵抗ドメインは約 $40$ 重量パーセントから約 $60$ 重量パーセントの親水性ポリウレタンを含む。

50

## 【0169】

第18の態様の実施形態では、抵抗ドメインは約40重量パーセントから約60重量パーセントの疎水性ポリウレタンを含む。

## 【0170】

第18の態様の実施形態では、センサは阻害ドメインを更に含み、阻害ドメインは、アスコルビン酸 (ascorbic acid)、尿酸、及びアセトアミノフェンからなる群から選択される少なくとも1つの阻害物質の通過を減少させ、または通過を阻止するように構成されている。

## 【0171】

第18の態様の実施形態では、センサは生物活性剤を更に含み、生物活性剤は膜システム内に組み込まれている。

10

## 【0172】

第18の態様の実施形態では、第1の電極は作用電極を含み、第2の電極は基準電極を含み、基準電極は酵素ドメインから離れた位置に置かれている。

## 【0173】

第18の態様の実施形態では、センサはバイオインターフェース材料を更に含み、バイオインターフェース材料は第1の電極の電気活性部分及び第2の電極の電気活性部分を実質的に取り囲んでいる。

## 【0174】

第18の態様の実施形態では、バイオインターフェース材料は多孔性材料を含む。

20

## 【0175】

第18の態様の実施形態では、多孔性材料は生体内での患者の組織反応を修正するように構成されている。

## 【0176】

第18の態様の実施形態では、センサは多孔性材料に組み込まれた生物活性剤を更に含み、生物活性剤は生体内での患者の組織反応を修正するように構成されている。

## 【0177】

第18の態様の実施形態では、膜システムはムタロターゼを含む。

## 【0178】

第19の態様では、経皮的検体センサに膜システムを形成するための方法が提供され、この方法は、少なくとも2つの導電性電極を含むセンサを設けるステップと、センサ上に電極ドメインを堆積するステップと、電極ドメイン上に酵素ドメインを堆積するステップと、酵素ドメイン上に抵抗ドメインを堆積するステップと、を含み、それにより、電極ドメイン、酵素ドメイン、及び抵抗ドメインを含む膜システムが形成される。

30

## 【0179】

第19の態様の実施形態では、電極ドメインを堆積するステップは、センサ上に電極ドメインをスプレー被覆するステップを含む。

## 【0180】

第19の態様の実施形態では、電極ドメインを堆積するステップは、センサ上に電極ドメインを浸漬被覆するステップを含む。

40

## 【0181】

第19の態様の実施形態では、酵素ドメインを堆積するステップは、電極ドメイン上に酵素ドメインをスプレー被覆するステップを含む。

## 【0182】

第19の態様の実施形態では、酵素ドメインを堆積するステップは、電極ドメイン上に酵素ドメインを浸漬被覆するステップを含む。

## 【0183】

第19の態様の実施形態では、酵素ドメインを堆積するステップは、少なくとも2つの層を堆積して酵素ドメインを形成するステップを含む。

## 【0184】

50

第19の態様の実施形態では、抵抗ドメインを堆積するステップは、酵素ドメイン上に抵抗ドメインをスプレー被覆するステップを含む。

【0185】

第19の態様の実施形態では、抵抗ドメインを堆積するステップは、酵素ドメイン上に抵抗ドメインを浸漬被覆するステップを含む。

【0186】

第19の態様の実施形態では、電極ドメインを堆積するステップは、電極ドメインを少なくとも約40の温度で少なくとも約15分間硬化するステップを更に含む。

【0187】

第19の態様の実施形態では、酵素ドメインを堆積するステップは、酵素ドメインを少なくとも約40の温度で少なくとも約15分間硬化するステップを更に含む。

10

【0188】

第19の態様の実施形態では、抵抗ドメインを堆積するステップは、抵抗ドメインを少なくとも約40の温度で少なくとも約15分間硬化するステップを更に含む。

【0189】

第19の態様の実施形態では、電極ドメインを浸漬被覆するステップは、電極ドメインを約2.54cm/分から約7.62cm/分の挿入速度で浸漬被覆するステップを含む。

【0190】

第19の態様の実施形態では、電極ドメインを浸漬被覆するステップは、約0.5分から約2分のドウェル時間(dwell time)を含む。

20

【0191】

第19の態様の実施形態では、電極ドメインを浸漬被覆するステップは、約0.635cm/分から約5.08cm/分の取出し速度を含む。

【0192】

第19の態様の実施形態では、酵素ドメインを浸漬被覆するステップは、約2.54cm/分から約7.62cm/分の挿入速度を含む。

【0193】

第19の態様の実施形態では、酵素ドメインを浸漬被覆するステップは、約0.5分から約2分のドウェル時間を含む。

30

【0194】

第19の態様の実施形態では、酵素ドメインを浸漬被覆するステップは、約0.635cm/分から約5.08cm/分の取出し速度を含む。

【0195】

第19の態様の実施形態では、抵抗ドメインをスプレー被覆するステップは、ポリウレタンの溶液をスプレーするステップを含み、溶液は約95重量パーセントから約99重量パーセントの溶媒を含む。

【0196】

第19の態様の実施形態では、抵抗ドメインをスプレー被覆するステップは、アスコルビン酸塩の輸送を実質的に阻止する構造的形状を有する抵抗ドメインを得るように抵抗ドメインをスプレー被覆するステップを含む。

40

【0197】

第20の態様では、経皮的検体センサを形成するための方法が提供され、この方法は、第1の導電性ワイヤを設けるステップと、第1の導電性ワイヤ上に絶縁体を堆積するステップと、絶縁された第1の導電性ワイヤを得るステップと、絶縁された第1の導電性ワイヤの周りに第2の導電性ワイヤを巻き付けるステップと、絶縁体にウインドウを形成し、それにより第1の導電性ワイヤの一部を露出するステップと、センサ上に膜システムを形成するステップと、を含み、膜システムは実質的にウインドウを覆っている。

【0198】

第20の態様の実施形態では、ウインドウを形成するステップはグリットブラスト(gr

50



it-blasting)を含む。

【0199】

第20の態様の実施形態では、膜システムを形成するステップは、センサ上に電極ドメインを堆積するステップと、電極ドメイン上に酵素ドメインを堆積するステップと、酵素ドメイン上に抵抗ドメインを堆積するステップと、を含み、それにより、電極ドメイン、酵素ドメイン、及び抵抗ドメインを含む膜システムが形成される。

【0200】

第21の態様では、経皮的検体センサを形成するための方法が提供され、この方法は、検体濃度を測定するように構成された少なくとも1つの電気活性面を設けるステップと、電気活性面上に膜システムを形成するステップと、を含み、膜システムを形成するステップは電気活性面上に抵抗ドメイン溶液をスプレー被覆するステップを含み、抵抗ドメインは測定する検体に抵抗するように構成されている。

10

【0201】

第21の態様の実施形態では、膜システムを形成するステップは、電極ドメインを堆積するステップと、酵素ドメインを堆積するステップと、を更に含む。

【0202】

第22の態様では、検体測定システムが提供され、このシステムは、患者の皮膚に取り付けるように適合された取付けユニットと、取付けユニットに脱着可能に接続可能な電子機器ユニットと、電子機器ユニットが取付けユニットに脱着可能に接続されるとき電子機器ユニットに動作可能に接続されており、患者の皮膚を通して挿入するための生体内部分及び取付けユニットに接続される生体外部分を含み、検体の値を測定するためのセンサと、電子機器ユニットから受け取った検体測定値を受け取り処理するための通信局と、を含む。

20

【0203】

第22の態様の実施形態では、通信局は手持ち式受信機を含む。

【0204】

第22の態様の実施形態では、電子機器ユニットは複数のセンサで使用されるように設計されている。

【0205】

第23の態様では、経皮的検体センサシステムが提供され、この患者のグルコースの値を測定するように構成された電極と、電極上に堆積され電極へのグルコース輸送を制限するように構成された膜と、電極に動作可能に接続され電極によって生成された電流を測定するように構成されたセンサ電子機器ユニットと、を含み、センサ電子機器ユニットは少なくともピコアンペアレベルの電流を測定するように構成されている。

30

【0206】

第23の態様の実施形態では、センサ電子機器ユニットは電極によって生成された電流の値を直接測定するように構成されている。

【0207】

第23の態様の実施形態では、システムは電流をデジタル信号に変換するように構成されたアナログ/デジタル変換器を更に含む。

40

【0208】

第23の態様の実施形態では、電極は約  $0.000084 \text{ cm}^2$  から約  $0.016 \text{ cm}^2$  の表面積を有する露出電気活性的作用電極を含む。

【0209】

第23の態様の実施形態では、膜は少なくとも約50:1の検体対共検体濃度の透過率を有するように構成された抵抗ドメインを含む。

【0210】

第23の態様の実施形態では、透過率は少なくとも約200:1である。

【0211】

第24の態様では、患者の検体濃度を測定するためのセンサシステムが提供され、この

50

センサは、少なくとも1つの電極を含むセンサと、センサが埋め込まれているとき患者の検体濃度を測定するように構成されたセンサ電子機器ユニットと、を含む。

【0212】

第24の態様の実施形態では、センサ電子機器は、少なくとも1つの電極とのデータ通信においてデータサンプリング部分を含み、データサンプリング部分は、少なくとも1つの電極で電流を測定し、電流測定置を、電流を表すデジタル値に変換するように構成されているアナログ部分を含む。

【0213】

第24の態様の実施形態では、デジタル値は所定の時間間隔で収集される。

【0214】

第24の態様の実施形態では、所定の時間間隔はセンサ電子機器内でプログラム可能である。

【0215】

第24の態様の実施形態では、所定の時間間隔は約2秒から512秒の間隔でプログラム可能である。

【0216】

第24の態様の実施形態では、センサ電子機器は、患者の検体の値を示す信号を伝送するための送信機部分を含む。

【0217】

第24の態様の実施形態では、送信機部分は所定の伝送間隔で伝送するように構成されている。

【0218】

第24の態様の実施形態では、所定の伝送間隔はセンサ電子機器内でプログラム可能である。

【0219】

第24の態様の実施形態では、所定の伝送間隔は約2秒から10分の間隔でプログラム可能である。

【0220】

第24の態様の実施形態では、所定の伝送間隔は約30秒から5分の間隔でプログラム可能である。

【0221】

第24の態様の実施形態では、センサ電子機器は、プログラム可能な伝送間隔で患者の検体の値を示す信号を伝送するための送信機部分を含み、プログラム可能な伝送間隔は複数の所定の時間間隔である。

【0222】

第25の態様では、患者の体内に経皮的検体センサを挿入するためのシステムが提供され、このシステムは、患者の検体濃度を測定するための経皮的検体センサと、患者の皮膚に近接して配置されるように構成され、少なくともセンサの一部を受けるとして構成されたハウジングと、センサを、ハウジングを通して患者の体内へと挿入するように構成された針と、ハウジングに解除可能に対合するように構成されたアプリケーションと、を含み、アプリケーションは、ハウジングを通して針及びセンサを患者の体内へと押し込むように構成されたプランジャを含む。

【0223】

第25の態様の実施形態では、システムは、針と動作可能にリンクされ、針を患者から後退させるとすぐに針をアプリケーション内へと引き込むように構成された導管サブアセンブリを更に含む。

【0224】

第25の態様の実施形態では、導管サブアセンブリは、ハウジングを通して針をガイドするように構成された導管を更に含む。

【0225】

10

20

30

40

50

第 2 5 の態様の実施形態では、針のサイズは約 2 8 ゲージから約 1 8 ゲージである。

【 0 2 2 6 】

第 2 5 の態様の実施形態では、針のサイズは約 2 8 ゲージから約 2 5 ゲージである。

【 0 2 2 7 】

第 2 5 の態様の実施形態では、システムは、針の引抜き中に、針からのセンサの位置を維持するように構成されたプッシュロッドを更に含む。

【 0 2 2 8 】

第 2 5 の態様の実施形態では、プランジャはプッシュロッドに動作可能にリンクされていると共に、針の引抜き中にプッシュロッドを拡張位置に維持するように構成されている。

10

【 0 2 2 9 】

第 2 5 の態様の実施形態では、センサは、患者に挿入されるとすぐにアプリケーションから解除されるように構成されている。

【 0 2 3 0 】

第 2 5 の態様の実施形態では、ハウジングは患者の皮膚に近接して置かれるように構成されていると共に、センサ挿入後に患者の皮膚下でセンサを支持するように構成されており、アプリケーションはハウジングと解除可能に対合するように構成された基部を含む。

【 0 2 3 1 】

第 2 5 の態様の実施形態では、ハウジングは、針の引抜き後にハウジングから基部を解除するように構成された少なくとも 1 つの解除ラッチを更に含む。

20

【 0 2 3 2 】

第 2 5 の態様の実施形態では、基部はハウジングから自動的に解除するように構成されている。

【 0 2 3 3 】

第 2 5 の態様の実施形態では、ハウジング及びアプリケーションは、ハウジングとアプリケーションが対合する際の挿入角度を実質的に画成する主軸をそれぞれ含む。

【 0 2 3 4 】

第 2 5 の態様の実施形態では、ハウジング及び基部は、調整可能な挿入角度で解除可能に対合するように構成されている。

【 0 2 3 5 】

第 2 5 の態様の実施形態では、アプリケーションは本体と基部と、を含み、所定の角度が本体の主軸と基部の主軸の間で画成されており、角度は挿入角度を実質的に画成する。

30

【 0 2 3 6 】

第 2 5 の態様の実施形態では、ハウジング及びアプリケーションの少なくとも 1 つが約 0 ° から約 9 0 ° の挿入角度を画成する。

【 0 2 3 7 】

第 2 5 の態様の実施形態では、挿入角度は約 4 5 ° である。

【 0 2 3 8 】

第 2 5 の態様の実施形態では、センサはハウジングからある距離を延びるように構成されており、距離は挿入の深さに対応する。

40

【 0 2 3 9 】

第 2 5 の態様の実施形態では、挿入の深さは調整可能である。

【 0 2 4 0 】

第 2 6 の態様では、患者の体内に経皮的検体センサを挿入するためのシステムが提供され、このシステムは、患者の検体濃度を測定するための経皮的検体センサと、患者の皮膚に近接して配置されるように適合され、センサの少なくとも一部を受けるように適合されたハウジングと、ハウジングを通して患者の体内へとセンサを挿入するように構成された針と、ハウジングを通して患者の体内へと針及びセンサを挿入し、その後ハウジングから針を後退させるように構成されたアプリケーションと、を含み、針を後退させることによって針をアプリケーション内でロックし、アプリケーションが再使用されないようにする。

50

## 【 0 2 4 1 】

第 2 6 の態様の実施形態では、アプリケーションはハウジングと解除可能に対合する。

## 【 0 2 4 2 】

第 2 7 の態様では、患者の体内に経皮的検体センサを挿入するためのシステムが提供され、このシステムは、患者の検体濃度を測定するための経皮的検体センサと、患者の皮膚に近接して配置されるように適合され、センサの少なくとも一部を受けるように適合されたハウジングと、ハウジングを通して患者の体内へとセンサを挿入するように構成された針と、機械的ラッチシステムを介して動作可能に接続された複数の部品を含むアプリケーションと、を含み、アプリケーションは、ハウジングを通して患者の体内へと針及びセンサを挿入し、その後手動の力に反応してハウジングから針を後退させるように構成されている。

10

## 【 0 2 4 3 】

第 2 8 の態様では、患者の検体濃度を測定するための経皮的システムが提供され、このシステムは、患者の皮膚を通して経皮的に配置されるように適合されたセンサと、患者の皮膚に近接して配置されるように適合された取付けユニットと、取付けユニットを通して患者の皮膚へとセンサを挿入するように構成されたアプリケーションと、を含み、アプリケーションはセンサ挿入中、取付けユニットと対合するように適合されている。

## 【 0 2 4 4 】

第 2 8 の態様の実施形態では、アプリケーションは患者の体内へとセンサを挿入するように適合された少なくとも 1 つの針を含む。

## 【 0 2 4 5 】

第 2 8 の態様の実施形態では、アプリケーションは取付けユニットを通して針及びセンサを押し込むように構成されたプランジャを含む。

20

## 【 0 2 4 6 】

第 2 8 の態様の実施形態では、アプリケーションは針及びセンサを押し込むように構成されたプランジャを含む。

## 【 0 2 4 7 】

第 2 8 の態様の実施形態では、針は、センサを患者の体内へ挿入した後にアプリケーション内に続いて引き込まれるように適合されている。

## 【 0 2 4 8 】

第 2 8 の態様の実施形態では、針は、引込み後にアプリケーション内で不可逆的に保持されている。

30

## 【 0 2 4 9 】

第 2 8 の態様の実施形態では、取付けユニットは少なくとも 1 つの電極端子を更に含み、針の挿入または針の引込みによって、センサが端子に近接して、または電気端子内に配設される。

## 【 0 2 5 0 】

第 2 8 の態様の実施形態では、アプリケーションは取付けユニットに解除可能に対合するように構成された基部を含む。

## 【 0 2 5 1 】

第 2 8 の態様の実施形態では、取付けユニットは、アプリケーションを取付けユニットから解除するように構成された少なくとも 1 つの解除ラッチを含む。

40

## 【 0 2 5 2 】

第 2 8 の態様の実施形態では、取付けユニットは、センサとセンサ電子機器の間に電気的接続をもたらすために少なくとも 1 つの電気端子を含む。

## 【 0 2 5 3 】

第 2 8 の態様の実施形態では、センサ電子機器は、取付けユニットに解除可能に取り付けられる電子機器ユニットを含み、電気端子は、電子機器ユニットが取付けユニットに解除可能に取り付けられるとき外環境の水分から実質的に封止される。

## 【 0 2 5 4 】

第 2 8 の態様の実施形態では、電子機器ユニット及び取付けユニットは脱着可能な接続

50

を通して互いに脱着可能に接続されるように構成されており、脱着可能な接続は、スナップ嵌め、締め込み嵌め、圧入嵌め、及び対合的嵌合からなる群から選択される。

【0255】

第28の態様の実施形態では、取付けユニットは、取付けユニットから電子機器ユニットを解除するように構成された少なくとも1つの解除ラッチを含む。

【0256】

第28の態様の実施形態では、電気端子がエラストマー端子を含み、センサは、使用の際にエラストマー端子がセンサの周りで弛緩するようエラストマー端子を通して延びるように構成されている。

【0257】

第28の態様の実施形態では、システムは2つの電気端子を含む。

【0258】

第28の態様の実施形態では、取付けユニットは、センサが患者の体内に挿入されるとき患者の皮膚に近接して置かれるように適合された基部を含む。

【0259】

第28の態様の実施形態では、基部は外縁を有する裏面を含み、センサは外縁で裏面から出る。

【0260】

第29の態様では、患者の体内に経皮的センサを挿入するための単一使用アプリケーションシステムが提供され、このアプリケーションは、患者の皮膚を通して経皮的に配置されるように構成されたセンサと、患者の体内にセンサを挿入するように構成され、患者の体内に挿入する前にセンサが針内部に配設されている針と、患者の皮膚に近接して配置されるように適合されたハウジングと、針を患者の皮膚へと挿入するように構成されたアプリケーションと、を含み、針及びセンサはセンサに挿入する前にアプリケーション内に配設され、アプリケーションは、センサを患者の体内に経皮的に配置し針をアプリケーション内へと不可逆的に引き込むよう針及びセンサを患者の皮膚へと挿入するように構成されている。

【0261】

第29の態様の実施形態では、アプリケーションは、自動化された機構の作動に反応してセンサを挿入するように構成されている。

【0262】

第29の態様の実施形態では、アプリケーションは、ユーザによってアプリケーションに加えられ手動の力に反応してセンサを挿入するように構成されている。

【0263】

第29の態様の実施形態では、アプリケーションは、センサが患者の体内に経皮的に挿入された後、ハウジングから解除されるように構成されている。

【0264】

第29の態様の実施形態では、アプリケーションは、センサ挿入前及びセンサ挿入中にハウジングに解除可能に取り付けられている。

【0265】

第30の態様では、アプリケーションを使用して患者の体内へと経皮的検体センサを挿入するための方法が提供され、この方法は、患者の体内へと経皮的検体センサを挿入するためのアプリケーションを設けるステップと、患者の皮膚上に取付けユニットを配置し、アプリケーションが取付けユニットに解除可能に対合され、アプリケーションがセンサを患者の体内に挿入するための針を含むステップと、針及びセンサを患者の皮膚内へと挿入するために、アプリケーションの部品を押し込むステップと、センサを患者の体内に残しながら針を患者の皮膚から後退させるためにアプリケーションの部品を引き出すステップと、アプリケーションを取付けユニットから解除するステップと、を含む。

【0266】

第30の態様の実施形態では、取付けユニットが患者の皮膚に接着される。

【0267】

10

20

30

40

50

第30の態様の実施形態では、押し込むステップは、針及びセンサを挿入角度で患者の皮膚内へと挿入するようにアプリケーションの部品を押し込むステップを含み、挿入角度はアプリケーションによって決定される。

【0268】

第30の態様の実施形態では、取付けユニットは、センサと接続するように構成されている少なくとも1つの電気端子を含む。

【0269】

第30の態様の実施形態では、押し込むステップは、センサを患者の皮膚内へ、且つ電気端子の近位側の位置へと挿入するステップを含む。

【0270】

第30の態様の実施形態では、引き出すステップは、センサが電気端子に近接して配設されるようにセンサから針を後退させるステップを含む。

【0271】

第30の態様の実施形態では、電気端子は、センサが電気端子に近接して配設されるときセンサに機械的安定性をもたらすように構成されている。

【0272】

第30の態様の実施形態では、取付けユニットは少なくとも1つの電気端子を含むサブアセンブリを含み、サブアセンブリは取付けユニットに対して接続する。

【0273】

第30の態様の実施形態では、方法は第1の位置と第2の位置との間でサブアセンブリを接続するステップを更に含む。

【0274】

第30の態様の実施形態では、サブアセンブリはセンサ挿入中、第1の位置にある。

【0275】

第30の態様の実施形態では、接続するステップはアプリケーションを取付けユニットから解除するステップの後に実行される。

【0276】

第30の態様の実施形態では、接続するステップは、第1の位置と第2の位置との間でサブアセンブリを駆動させ、それによりセンサが湾曲するステップを含む。

【0277】

第30の態様の実施形態では、センサを湾曲させるステップは、センサの2つの端部間での動きを吸収するように構成された屈曲をもたらす。

【0278】

第30の態様の実施形態では、方法は、電子機器ユニットを取付けユニットに対合させるステップを更に含む。

【0279】

第30の態様の実施形態では、対合させるステップは、電子機器ユニットを取付けユニットに対合させるステップを含み、それによりセンサと電子機器ユニットの間に電氣的接続が形成される。

【0280】

第30の態様の実施形態では、対合させるステップは、電子機器ユニットを取付けユニットに対合させるステップを含み、それによりセンサと電子機器ユニットの間の電氣的接続が実質的に封止される。

【0281】

第30の態様の実施形態では、対合させるステップは、患者の検体濃度を測定するステップを更に含む。

【0282】

第30の態様の実施形態では、対合させるステップは、単点基準検体モニタからのデータを使用して検体濃度を較正するステップを更に含む。

【0283】

10

20

30

40

50

第30の態様の実施形態では、対合させるステップは、試験管内試験の保存データを使用して検体濃度を較正するステップを含む。

【0284】

第30の態様の実施形態では、対合させるステップは、別の経皮的検体センサからのデータを使用して検体濃度を較正するステップを含む。

【0285】

第30の態様の実施形態では、アプリケーションは、ユーザがアプリケーションを把持することによってもたらされる連続的な力によって、押し込むステップ及び引き出すステップが達成されるように構成されている。

【0286】

第31の態様では、患者の検体濃度を経皮的に測定するための方法が提供され、この方法は、第1の経皮的検体センサを患者に挿入するステップと、患者の第1の検体濃度を測定するステップと、第2の経皮的検体センサを患者に挿入するステップと、患者の第2の検体濃度を測定するステップと、第1の経皮的検体センサからの第1の検体濃度を使用して、第2の経皮的検体センサからの第2の検体濃度を較正するステップと、第1の経皮的検体センサを患者から取り外すステップと、を含む。

【0287】

第32の態様では、基準検体データまたはセンサ検体データの許容性を評価するための方法が提供され、この方法は、検体センサからのセンサ検体データを受け取り、このセンサ検体データが少なくとも1つのセンサデータ点を含むステップと、変換関数 (conversion function) を使用してセンサ検体データを較正データに変換するステップと、基準検体モニタから基準データを受け取り、この基準データが少なくとも1つの基準データ点を含むステップと、センサデータまたは基準データの許容性を判断するステップと、を含む。

【0288】

第32の態様の実施形態では、対合させるステップが、基準データ点を実質的に時間対応するセンサデータ点と対応させることによって形成された、少なくとも1つの対応データ対を有する較正設定を形成するステップを含み、較正設定から変換関数が計算される。

【0289】

第32の態様の実施形態では、センサデータまたは基準データの許容性を判断するステップが、クラークエラーグリッド (Clarke Error Grid)、差分絶対値平均計算 (mean absolute difference calculation)、変更計算レート (rate of change calculation)、コンセンサスグリッド (consensus grid)、レートグリッド (rate grid)、標準的な臨床的受入検査からなる群から選択される受入検査を使用して、センサデータまたは基準データの許容性を判断するステップを含む。

【0290】

第32の態様の実施形態では、方法は、許容性の正の判断に反応して基準データ点を使用して変換関数を再計算するステップを更に含み、それにより再計算された変換関数が得られる。

【0291】

第32の態様の実施形態では、検体センサからの別のセンサ検体データを受け取り、別のセンサ検体データが少なくとも1つのセンサデータ点を含むステップと、再計算された変換関数を使用して別のセンサ検体データを別の較正データに変換するステップと、を更に含む。

【0292】

第32の態様の実施形態では、方法は別の較正データを表示するステップを更に含む。

【0293】

第32の態様の実施形態では、方法は許容性の負の判断に反応して較正設定を調整するステップを更に含み、それにより調整された較正設定が得られる。

【0294】

10

20

30

40

50

第32の態様の実施形態では、較正設定を調整するステップは、少なくとも1つの対応データ対を較正設定から排除するステップを含む。

【0295】

第32の態様の実施形態では、少なくとも1つの対応データ対を排除するステップが、調和性が最も小さい対応データ対(a least concordant matched data pair)を較正設定から排除するステップを含む。

【0296】

第32の態様の実施形態では、少なくとも1つの対応データ対を排除するステップが、最も古い対応データ対を較正設定から排除するステップを含む。

【0297】

第32の態様の実施形態では、方法は、調整された較正設定から変換関数を再計算するステップを更に含み、それにより再計算された調整済みの較正設定が得られる。

【0298】

第32の態様の実施形態では、検体センサからの別のセンサ検体データを受け取り、センサ検体データが少なくとも1つのセンサデータ点を含むステップと、再計算された調整済みの変換関数を使用して、別のセンサ検体データを別の較正データに変換するステップと、を更に含む。

【0299】

第32の態様の実施形態では、方法は別の較正データを使用して基準検体データの許容性を判断するステップを更に含む。

【0300】

第32の態様の実施形態では、方法は、許容性の正の判断に反応して再計算された調整済みの変換関数を使用して、別のセンサ検体データを別の較正データに変換するステップを更に含む。

【0301】

第32の態様の実施形態では、方法は別の較正データを表示するステップを更に含む。

【0302】

第32の態様の実施形態では、較正を調整するステップ、変換関数を再計算するステップ、及び基準検体データの許容性を判断するステップが、許容性の負の判断に反応して繰り返される。

【0303】

第32の態様の実施形態では、方法は、許容性の負の判断に反応して較正データの表示を変更するステップを更に含む。

【0304】

第33の態様では、検体センサを較正するための方法が提供され、この方法は、検体センサを患者の体内へと挿入するステップと、検体センサからのセンサデータを受け取り、センサデータが患者の検体濃度測定値を表す少なくとも1つのセンサデータ点を含むステップと、センサデータを、変換関数を使用して較正データに変換するステップと、を含み、変換関数を計算する際、センサ挿入前に試験管内試験から得られた情報が使用される。

【0305】

第33の態様の実施形態では、試験管内試験から得られた情報は検体センサの検体に対する感度測定値を含む。

【0306】

第33の態様の実施形態では、方法は基準検体モニタからの基準データを受け取るステップを更に含み、基準データは少なくとも1つの基準データ点を含み、基準データ点は変換関数を計算する際に使用される。

【0307】

第33の態様の実施形態では、検体センサは第1の作用電極及び第2の作用電極を含み、これら第1の作用電極及び第2の作用電極は、検体濃度測定値からベースラインを減じて、センサデータ点がベースライン信号なしに検体濃度を表すように構成されている。

10

20

30

40

50



## 【0308】

第34の態様では、センサデータを評価するための方法が提供され、この方法は、第1の期間にわたって検体センサからのセンサデータを受け取り、センサデータが少なくとも1つのセンサデータ点を含むステップと、第1の期間のセンサデータを、変換関数を使用して較正データに変換し、それにより第1の期間の変換されたセンサデータが得られるステップと、第2の期間にわたって検体センサからのセンサデータを受け取り、センサデータが少なくとも1つのセンサデータ点を含むステップと、第2の期間のセンサデータを、変換関数を使用して較正データに変換し、それにより第2の期間の変換されたセンサデータが得られるステップと、第2の期間の変換されたセンサデータを第1の期間の変換されたセンサデータと比較し、それにより異常データ値の有無を判断するステップと、を含む。

10

## 【0309】

第34の態様の実施形態では、第2の期間の変換されたセンサデータを第1の期間の変換されたセンサデータと比較するステップが、生理学的なパラメータに基づいてセンサデータの差異を評価するステップを含む。

## 【0310】

第34の態様の実施形態では、センサデータの差異を評価するステップが、時間間隔を置いた少なくとも2つの較正されたセンサデータ値間の変化率を判断するステップを含む。

## 【0311】

第34の態様の実施形態では、約3 mg / d L / 分以上の変化率は異常データ値と表示する。

20

## 【0312】

第34の態様の実施形態では、第2の期間の変換されたセンサデータを第1の期間の変換されたセンサデータと比較するステップが、統計学的なパラメータに基づいてセンサデータの差異を評価するステップを含む。

## 【0313】

第34の態様の実施形態では、統計学的なパラメータは、5分間に約20%以上の値の変化を含む。

## 【0314】

第34の態様の実施形態では、比較するステップは、異常データ値が存在することを判断し、センサデータの変換を中止するステップを更に含む。

30

## 【0315】

第34の態様の実施形態では、比較するステップは、異常データ値が存在しないことを判断し、第3の期間の検体センサからのセンサデータを受け取り、センサデータが少なくとも1つのセンサデータ点を含むステップと、第3の期間のセンサデータを、変換関数を使用して較正データに変換し、それにより第3の期間の変換されたセンサデータが得られるステップを更に含む。

## 【0316】

第34の態様の実施形態では、方法は第2の期間または第1の期間の変換されたセンサデータを、ユーザインターフェースに表示するステップを更に含む。

40

## 【0317】

第34の態様の実施形態では、比較するステップは異常データ値が存在することを判断し、第2の期間または第1の期間の変換されたセンサデータの表示を中断するステップを更に含む。

## 【0318】

第34の態様の実施形態では、比較するステップは異常データ値が存在しないことを判断し、第2の期間または第1の期間の変換されたセンサデータを、ユーザインターフェースに表示するステップを更に含む。

## 【0319】

50

第34の態様の実施形態では、比較するステップは異常データ値が存在することを判断し、少なくとも1つのグルコース濃度値を推定するステップを更に含む。

【0320】

第35の態様では、センサデータを評価するための方法が提供され、この方法は、検体センサからの第1のデータストリームを受け取り、データストリームが少なくとも1つのセンサデータ点を含むステップと、検体センサからの第2のデータストリームを受け取り、データストリームが少なくとも1つのセンサデータ点を含むステップと、第2のセンサデータストリームと第1のセンサデータストリームとを比較して異常値の有無を検出するステップと、を含む。

【0321】

第35の態様の実施形態では、第2のセンサデータストリームと第1のセンサデータストリームとを比較するステップは、信号雑音比を評価するステップを含む。

【0322】

第35の態様の実施形態では、第2のセンサデータストリームと第1のセンサデータストリームとを比較するステップは、残差 (residuals) を評価するステップを含む。

【0323】

第35の態様の実施形態では、第2のセンサデータストリームと第1のセンサデータストリームとを比較するステップは、第1のセンサデータストリームまたは第2のセンサデータストリームのパターンを認識するステップを含む。

【0324】

第35の態様の実施形態では、方法は第1のデータストリームまたは第2のデータストリームの推定を実行するステップを更に含む。

【0325】

第35の態様の実施形態では、推定を実行するステップがフィルタリングするステップを含む。

【0326】

第36の態様では、センサデータを評価するための方法が提供され、この方法は、第1の期間の検体センサからのデータストリームを受け取り、データストリームが少なくとも1つの生センサデータ点 (raw sensor data point) を含むステップと、第1の期間のデータストリームをフィルタリングし、それにより少なくとも1つのフィルタリングされたセンサデータ点を得られるステップと、生センサデータ点及びフィルタリングされたセンサデータ点を比較し、それにより雑音のレベルが判断されるステップと、を含む。

【0327】

第36の態様の実施形態では、方法は生センサデータ点及びフィルタリングされたセンサデータ点を受信機に伝送するステップを含み、生センサデータ点とフィルタリングされたセンサデータ点を比較するステップが受信機で実行される。

【0328】

第36の態様の実施形態では、方法は、所定の閾値を超える雑音レベルに反応して、フィルタリングされたセンサデータ点を伝送するステップを更に含む。

【0329】

第36の態様の実施形態では、方法は、所定の閾値に満たない雑音レベルに反応して、生センサデータ点を伝送するステップを更に含む。

【0330】

第36の態様の実施形態では、方法は、センサデータを較正するステップを更に含み、所定の閾値を超える雑音レベルに反応して、フィルタリングされたセンサデータ点が伝送される。

【0331】

第36の態様の実施形態では、方法は、生センサデータ点を較正するステップを更に含み、所定の閾値に満たない雑音レベルに反応して、較正された生センサデータ点が伝送される。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 3 2 】

第 3 7 の態様では、連続的検体センサが自己診断するための方法が提供され、この方法は、連続的検体センサからのセンサデータのストリームを受け取り、ストリームが少なくとも 1 つのセンサデータ点を含むステップと、変換関数を使用してセンサデータを較正されたデータに変換するステップと、センサデータまたは較正されたデータの自己診断テストを実行するステップと、連続的検体センサの動作モードを設定するステップと、を含む。

## 【 0 3 3 3 】

第 3 7 の態様の実施形態では、自己診断テストを実行するステップは、較正されたデータの変化率またはセンサデータの変化率を評価するステップを含む。

10

## 【 0 3 3 4 】

第 3 7 の態様の実施形態では、自己診断テストを実行するステップは、較正されたデータの加速率またはセンサデータの加速率を評価するステップを含む。

## 【 0 3 3 5 】

第 3 7 の態様の実施形態では、自己診断テストを実行するステップは、将来のセンサデータまたは将来の較正されたデータを予測するステップと、予測されたデータを時間対応する測定されたデータと比較するステップと、を含む。

## 【 0 3 3 6 】

第 3 7 の態様の実施形態では、自己診断テストを実行するステップは、センサデータのベースラインの変化または較正されたデータのベースラインの変化を検出するステップを含む。

20

## 【 0 3 3 7 】

第 3 7 の態様の実施形態では、自己診断テストを実行するステップは、連続的検体センサの感度の変化を検出するステップを含む。

## 【 0 3 3 8 】

第 3 7 の態様の実施形態では、動作モードを設定するステップは、開始モード、通常モード、及び中断モードからなる群から選択されるモードを設定するステップを含む。

## 【 0 3 3 9 】

第 3 7 の態様の実施形態では、センサの起動に反応して開始モードが設定される。

## 【 0 3 4 0 】

第 3 7 の態様の実施形態では、自己診断テストの結果に反応して開始モードが設定される。

30

## 【 0 3 4 1 】

第 3 7 の態様の実施形態では、動作モードを設定するステップは、センサを開始モードに設定するステップを含み、開始モードは変換関数を決定するステップを含む。

## 【 0 3 4 2 】

第 3 7 の態様の実施形態では、動作モードを設定するステップは、開始モードが変換関数を決定した後、通常モードを設定するステップを含む。

## 【 0 3 4 3 】

第 3 7 の態様の実施形態では、動作モードを設定するステップは、自己診断テストの結果に反応して通常モードを設定するステップを含む。

40

## 【 0 3 4 4 】

第 3 7 の態様の実施形態では、動作モードを設定するステップは、通常モードを設定するステップを含み、通常モードはセンサデータを連続的に変換し表示するステップを含む。

## 【 0 3 4 5 】

第 3 7 の態様の実施形態では、動作モードを設定するステップは、所定の期間に基準検体値を受け取った後、中断モードを設定するステップを含む。

## 【 0 3 4 6 】

第 3 7 の態様の実施形態では、動作モードを設定するステップは、自己診断テストの結果

50

果に反応して中断モードを設定するステップを含む。

【0347】

第37の態様の実施形態では、動作モードを設定するステップは、センサを中断モードに設定するステップを含み、中断モードはセンサデータの連続的な変換または表示を中断するステップを含む。

【0348】

第38の態様では、検体センサからの連続的検体センサデータを処理するための方法が提供され、この方法は、検体センサからの較正された検体センサデータを連続表示するステップと、連続的検体センサからの別のセンサデータを受け取り、センサデータは少なくとも1つのセンサデータ点を含むステップと、センサ内の不正確度またはセンサデータ内の不正確度を診断するようにセンサデータ点の自己診断テストを実行するステップと、を含む。

10

【0349】

第38の態様の実施形態では、方法は、自己診断テストの診断に反応して、較正された検体センサデータの連続表示を変えるステップを更に含む。

【0350】

第38の態様の実施形態では、連続表示を変えるステップは、不正確度の診断に反応して、較正されたデータの表示を中断するステップを含む。

【0351】

第38の態様の実施形態では、連続表示を変えるステップは、患者からの基準検体データを要求するステップを含む。

20

【0352】

第39の態様では、連続的検体センサを起動するためのシステムが提供され、このシステムは、連続的検体センサに動作可能にリンクされ、センサからの少なくとも1つのセンサデータ点を受け取るように構成されたセンサデータモジュールと、センサデータモジュールに動作可能にリンクされ、センサデータを較正するようにプログラムされたプロセッサモジュールと、プロセッサモジュールに動作可能にリンクされ、センサ内の不正確度またはセンサデータ内の不正確度を診断するようにプログラムされたフェールセーフモジュールと、を含む。

【0353】

30

第39の態様の実施形態では、システムはセンサデータを反映する情報を出力するように構成されたインターフェース制御モジュールを更に含み、フェールセーフモジュールは、不正確度の診断に反応して情報の出力を変えるように構成されている。

【図面の簡単な説明】

【0354】

【図1】アプリケーション、取付けユニット、及び電子機器ユニットを含む、経皮的検体センサシステムの斜視図である。

【図2】機能位置にある電子機器ユニットを含む、取付けユニットの斜視図である。

【図3】個々の構成部品を示す、取付けユニットの分解斜視図である。

【図4A】個々の構成部品を示す、端子サブアセンブリの分解斜視図である。

40

【図4B】代替的な端子構成の斜視図である。

【図4C】別の代替的な端子構成の斜視図である。

【図5A】センサの近位部分の分解破断図である。

【図5B】センサの遠位部分の分解破断図である。

【図5C】図5Bのセンサを線C-Cで見た断面図であり、膜システムによって囲まれた作用電極の露出された電気活性面を示す図である。

【図6】センサの挿入及びその後の針の引き戻しを容易にする構成部品を示す、アプリケーションの分解側面図である。

【図7A】アプリケーション構成部品及びその協働関係を示す、概略的な側面断面図である。

【図7B】アプリケーション構成部品及びその協働関係を示す、概略的な側面断面図である。

50

- 【図 7 C】アプリケーション構成部品及びその協働関係を示す、概略的な側面断面図である。
- 【図 7 D】アプリケーション構成部品及びその協働関係を示す、概略的な側面断面図である。
- 【図 8 A】安全ラッチ機構を含む一実施形態における、アプリケーション及び取付けユニットの斜視図である。
- 【図 8 B】センサ挿入前の、一実施形態で取付けユニットに対合的に係合するアプリケーションの側面図である。
- 【図 8 C】ブランジャサブアセンブリを押し込んだ後、針及びセンサが取付けユニットから延びている、図 8 B の実施形態で示される取付けユニット及びアプリケーションの側面図である。
- 【図 8 D】導管サブアセンブリが引き戻された後の、図 8 B の実施形態に示す取付けユニット及びアプリケーションの側面図であり、針がアプリケーション内に引き戻されている。
- 【図 8 E】センサ挿入後に取付けユニットに対合的に係合する、代替実施形態のアプリケーションの斜視図である。
- 【図 8 F】電子機器ユニットが取付けユニット内に摺動的に挿入される間、対合的に係合する、図 8 E の代替実施形態に示す取付けユニットとアプリケーションの斜視図である。
- 【図 8 G】アプリケーションが解除された後、取付けユニットに対合的に係合する、図 8 E の代替実施形態に示す電子機器ユニットの斜視図である。
- 【図 8 H】図 8 B から 8 D に示す実施形態と比較して、図 8 E から 8 G の代替実施形態に示すセンサシステムの比較的な上面図である。
- 【図 8 I】図 8 B から 8 D に示す実施形態と比較して、図 8 E から 8 G の代替実施形態に示すセンサシステムの比較的な上面図である。
- 【図 9 A】センサ挿入の段階を示す、アプリケーション及び取付けユニットの側面図である。
- 【図 9 B】センサ挿入の段階を示す、アプリケーション及び取付けユニットの側面図である。
- 【図 9 C】センサ挿入の段階を示す、アプリケーション及び取付けユニットの側面図である。
- 【図 10 A】アプリケーションを取付けユニットに挿入し解除した直後の取付けユニットを示すセンサシステムの斜視図である。
- 【図 10 B】アプリケーションを取付けユニットに挿入し解除した直後の取付けユニットを示すセンサシステムの側面断面図である。
- 【図 11 A】端子サブアセンブリを機能位置に枢動した後の取付けユニットを示す、センサシステムの斜視図である。
- 【図 11 B】端子サブアセンブリを機能位置に枢動した後の取付けユニットを示す、センサシステムの側面断面図である。
- 【図 12 A】機能位置にあるセンサ、取付けユニット、及び電子機器ユニットを示す、センサシステムの斜視図である。
- 【図 12 B】機能位置にあるセンサ、取付けユニット、及び電子機器ユニットを示す、センサシステムの斜視図である。
- 【図 12 C】機能位置にあるセンサ、取付けユニット、及び電子機器ユニットを示す、センサシステムの側面図である。
- 【図 13】センサシステムに関連する電子機器を示すブロック図である。
- 【図 14】受信機と無線通信するセンサシステムの斜視図である。
- 【図 15 A】連続的検体センサ、受信機、及び外部デバイスを含む、医療用デバイスの構成を示すブロック図である。
- 【図 15 B】画面ディスプレイの実施形態を示す、受信機の液晶ディスプレイの図である。
- 【図 15 C】画面ディスプレイの実施形態を示す、受信機の液晶ディスプレイの図である。
- 【図 15 D】画面ディスプレイの実施形態を示す、受信機の液晶ディスプレイの図である。
- 【図 16 A】センサデータの初期較正及びデータ出力を示すフローチャートである。
- 【図 16 B】傾き及びベースラインの事前情報を使用する 1 つの例を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図17】統計的、臨床的、及び/または生理学的な許容可能性のために基準及び/またはセンサデータを評価することを示すフローチャートである。

【図18】誤った値のための較正されたセンサデータの評価を示すフローチャートである。

【図19】センサデータの自己診断を示すフローチャートである。

【図20A】約3日間にわたって取得されたヒトにおけるグルコースセンサデータのグラフ表示である。

【図20B】約3日間にわたって取得されたヒトにおけるグルコースセンサデータのグラフ表示である。

【図21】約7日間にわたって取得されたヒトにおけるグルコースセンサデータのグラフ表示である。

10

【発明を実施するための形態】

【0355】

以下の説明及び例は、開示された本発明のいくつかの例示的な実施形態を詳細に示す。当業者であれば、本発明の範囲によって包含される数多くの変形及び修正があることを理解するであろう。従って、ある例示的な実施形態の説明が本発明の範囲を限定するとみなされるべきではない。

【0356】

#### 定義

好ましい実施形態を理解しやすくするために、多くの用語を以下の通り定義する。

20

【0357】

本明細書で使用される「検体(analyte)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、生物流体(例えば血液、細胞間液、脳脊髄液、リンパ液または尿)中の分析可能な物質または化学成分を指すことを含んで使用される。検体は自然発生物質、人工物質、代謝産物、及び/または反応生成物を含むことができる。いくつかの実施形態では、感知する領域、デバイス、及び方法によって測定される検体はグルコースである。ただし、限定はされないが、非カルボキシプロトンピン; アシルカルニチン; アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ; アデノシンデアミナーゼ; アルブミン; アルファフェトプロテイン; アミノ酸プロファイル(アルギニン(クレブスサイクル(Krebs cycle))、ヒスチジン/ウロカニン酸、ホモシステイン、フェニルアラニン/チロシン、トリプトファン); アンドロステンジオン; アンチピリン; アラビニトール鏡像異性体; アルギナーゼ; ベンゾイルエクゴニン(コカイン); ピオチニダーゼ; ピオプテリン; C反応性タンパク; カルニチン; カルノシナーゼ; CD4; セルロプラスミン; ケノデオキシコール酸; クロロキン; コレステロール; コリンエステラーゼ; 共役1-ヒドロキシコール酸; コルチゾール; クレアチンキナーゼ; クレアチンキナーゼMMアイソザイム; シクロスポリンA; d-ペニシルアミン; デエチルクロロキン; デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩; DNA(アセチル化多型、アルコールデヒドロゲナーゼ、アルファ1-アンチトリプシン、嚢胞線維症、デュシェンヌ/ベッカー型筋ジストロフィ、グルコース-6-リン酸脱水素酵素、ヘモグロビンA、ヘモグロビンS、ヘモグロビンC、ヘモグロビンD、ヘモグロビンE、ヘモグロビンF、Dパンジャブ型、-サラセミア、B型肝炎ウイルス、HCMV、HIV-1、HTLV-1、レーバー遺伝性視神経萎縮症、MCAD、RNA、PKU、三日熱マラリア原虫、性分化、21-デオキシコルチゾール); デスブチルハロファントリン; ジヒドロプテリジン還元酵素; ジフテリア破傷風抗毒素; 赤血球アルギナーゼ; 赤血球プロトポルフィリン; エステラーゼD型; 脂肪酸/アシルグリシン; 遊離B-ヒト絨毛性ゴナドトロピン; 遊離赤血球ポルフィリン; 遊離サイロキシン(FT4); 遊離トリヨードサイロニン(FT3); フマリルアセトアセターゼ; ガラクトース/gal-1-リン酸; ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ; ゲンタミシン; グルコース-6-リン酸脱水素酵素; グルタチオン; グルタチオンペリオキシダーゼ; グリココール酸; グリコシル化ヘモグロビン; ハロファントリン; ヘモグロビン変異体; ヘキソサミニダーゼA; ヒト赤血球炭酸脱水酵素I; 17-ヒドロキ

30

40

50

シプロゲステロン；ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ；免疫反応性トリプシン；乳酸塩；鉛；リポタンパク質（（a）、B/A-1、B）；リゾチーム；メフロキン；ネチルマイシン；フェノバルビトン；フェニトイン；フィタン酸/プリスタン；プロゲステロン；プロラクチン；プロリダーゼ；プリンヌクレオシドフォスフォリラーゼ；キニーネ；リバーストリヨードサイロニン（rT3）；セレンウム；血清腓リパーゼ；シソミシン；ソマトメジンC；特異性抗体（アデノウイルス、抗核抗体、抗抗体、アルボウイルス、オーエスキー病ウイルス、デングウイルス、メジナ虫、単包条虫、赤痢アメーバ、エンテロウイルス、ジアルジア症、ヘリコバクターピロリ、B型肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、HIV-1、IgE（アトピー症）、インフルエンザウイルス、リーシュマニア症、レプトスピラ症、麻疹/流行性耳下腺炎/風疹、ライ菌、マイコプラズマ肺炎、ミオグロビン、回旋糸状虫、パラインフルエンザウイルス、熱帯熱マラリア原虫、ポリオウイルス、緑膿菌、呼吸器多核体ウイルス、リケッチア症（恙虫病）、マンソン住血吸虫、トキソプラズマ、梅毒トレポネーマ、クルーズトリパノゾーマ/ランゲリトリパノゾーマ、水胞性口炎ウイルス、バンクロフト糸状虫；黄熱病ウイルス）；特異性抗原（B型肝炎ウイルス、HIV-1）；スクシニルアセトン；スルファドキシム；テオフィリン；甲状腺刺激ホルモン（TSH）；サイロキシム（T4）；サイロキシム結合グロブリン；微量元素；トランスフェリン；UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ；尿素；ウロポルフィリノーゲンI生成酵素；ビタミンA；白血球；及び亜鉛プロトポルフィリンを含む他の検体も企図されている。血液または細胞間液で自然に発生する塩、糖、タンパク質、脂肪、ビタミン、及びホルモンもまた、ある種の実施形態における検体を構成することができる。検体は、例えば代謝生成物、ホルモン、抗原、抗体等の生物流体内に自然に存在することができる。あるいは、限定はされないが、インスリン；エタノール；大麻（マリワナ、テトラヒドロカナビノール、ハシシ）；吸入剤（亜酸化窒素、亜硝酸アミル、亜硝酸ブチル、クロロ炭化水素、炭化水素）；コカイン（クラックコカイン）；刺激剤（アンフェタミン、メタンフェタミン、リタリン、サイラート、プレルジン、ディドレックス、プレステート、ヴォラニル、サンドレックス、プレギン）；鎮静剤（バルビツール酸塩、メタカロン、ヴァリウム、リブリウム、ミルタウン、セラックス、イクオニル、トランシンなどのトランクライザー）；幻覚剤（フェンシクリジン、リゼルギン酸、メスカリン、ペヨーテ、サイロシピン）；麻薬（ヘロイン、コデイン、モルヒネ、アヘン、メペリジン、パーコセット、パーコダン、ツシオネックス、フェンタニル、ダーヴォン、タルウィン、ロモティル）；デザイナードラッグ（例えばエクスタシーなど、フェンタニル、メペリジン、アンフェタミン、メタンフェタミン、及びフェンシクリジンの類似体）；タンパク同化ステロイド；及びニコチンを含む、例えば画像診断のための造影剤、放射性同位体、化学薬剤、フッ化炭素ベースの人工血液、または薬物または医薬品成分などの検体を体内に導入することができる。薬剤及び医薬品成分の代謝産物もまた、企図された検体である。例えば、アスコルビン酸、尿酸、ドパミン、ノルアドレナリン、3-メトキシチラミン（3MT）、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC）、ホモバニリン酸（HVAA）、5-ヒドロキシトリプタミン（5HT）、及び5-ヒドロキシインドール酢酸（FHIAA）など、体内で生成される神経化学系化合物及び他の化合物などの検体を分析することもできる。

【0358】

本明細書で使用される「患者（host）」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、哺乳類、特にヒトを指すことを含んで使用される。

【0359】

本明細書で使用される「出口部位（exit-site）」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、医療機器（例えば、センサ及び/または針）が患者の体から出る部位を指すことを含んで使用される。

【0360】

本明細書で使用される「連続（または継続）検体感知（continuous (or continual) analyte sensing）」という語句は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味で

10

20

30

40

50

は、検体濃度のモニタリングが連続的、継続的、及び/または間歇的（規則的または不規則的）、例えば約5分から10分ごとに行われる期間を指すことを含んで使用される。

【0361】

本明細書で使用される「電気化学的反応面（electrochemically reactive surface）」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、電気化学的反応が起きる電極の面を指すことを含んで使用される。例えば作用電極は、検出された検体の酵素触媒反応によって、生成された過酸化水素を測定し、電流を生成するように反応する。グルコース検体は、グルコースオキシダーゼを使用して検出することができ、副産物として $H_2O_2$ を生成する。 $H_2O_2$ は作用電極面と反応して2つの陽子（ $2H^+$ ）、2つの電子（ $2e^-$ ）及び1つの酸素分子（ $O_2$ ）を生成し、検出される電流を生成する。

10

【0362】

本明細書で使用される「電子的接続（electronic connection）」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、機械的（例えばピンとソケット）または半田付け電子的接続など、感知領域の電極とデバイスの電子回路のインターフェースに使用することのできる、当業者には既知の電子的接続を指すことを含んで使用される。

【0363】

本明細書で使用される「阻害物質（interferant）」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、センサで対象検体の測定を阻害して、検体測定を正確に表さない信号を生成する種を指すことを含んで使用される。電気化学的センサの一例では、阻害物質は測定する検体と重なる酸化電位を有する化合物である。

20

【0364】

本明細書で使用される「感知領域（sensing region）」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、特定の検体の検出に關与する監視デバイス領域を指すことを含んで使用される。感知領域は一般に、非導電体、作用電極（陽極）、基準電極（オプシオン）、及び/または非導電体内を通りそこに固定され、非導電体表面上の電気化学的反応面及び非導電体上の別の場所の電子的接続手段を形成する対電極（陰極）、及び非導電体に付着し電気化学的反応面を覆う複数のドメイン膜を含む。

【0365】

本明細書で使用される「高酸素溶解性ドメイン（high oxygen solubility domain）」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、水性媒体より高い酸素溶解度を有し、膜システムを取り囲む生物流体からの酸素を濃縮する材料から構成されるドメインを指すことを含んで使用される。ドメインは、最小酸素時間の間、酸素リザーバとして働くことができ、必要なときにより高い酸素勾配をもたらし、膜を通る酸素の輸送を容易にする、容量を有する。従って、必要なときに高酸素溶解性ドメインがクリティカルドメインにより高い酸素フラックスを供給することが可能であることによって、全体的なセンサ機能を向上させることができる。

30

【0366】

本明細書で使用される「ドメイン（domain）」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、層、均一または不均一の勾配（例えば膜の異方性領域）、または膜の一部とすることができる、膜システムの領域を指すことを含んで使用される。

40

【0367】

本明細書で使用される「遠位側（distal to）」という語句は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、特定の基準点と比較した様々な要素間の空間的關係を指すことを含んで使用される。一般に、本用語は、ある要素が別の要素よりも基準点から比較的遠くに位置することを示す。

【0368】

本明細書で使用される「近位側（proximal to）」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、特定の基準点と比較した様々な要素間の空間的關係を指すことを含んで使用される。一般に、本用語は、ある要素が別の要素よりも基準点か

50



ら比較的近くに位置することを示す。

【0369】

本明細書で使用される「生体内部分 (in vivo portion)」及び「遠位部分 (distal portion)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、デバイス (例えば、センサ) の患者の生体内に挿入及び / または存在するように適合させた部分を指すことを含んで使用される。

【0370】

本明細書で使用される「生体外部分 (ex vivo portion)」及び「近位部分 (proximal portion)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、デバイス (例えば、センサ) の患者の生体内の外側に残留及び / または存在するように適合させた部分を指すことを含んで使用される。

10

【0371】

本明細書で使用される「生データストリーム (raw data stream)」及び「データストリーム」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、測定された検体に直接関連する検体センサからのアナログまたはデジタル信号を指すことを含んで使用される。例えば、生データストリームは、検体濃度を表すアナログ信号 (例えば、電圧または振幅) から A / D 変換器によって変換される「カウント (count)」のデジタルデータである。本用語は、実質的に連続的な検体センサからの複数の時間間隔データ点を広く包含し、それぞれが数分の一秒から例えば 1、2、または 5 分またはそれ以上の時間間隔で測定される個々の測定値を含む。

20

【0372】

本明細書で使用される「カウント」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、デジタル信号の測定単位を指すことを含んで使用される。例えば、カウントで測定された生データストリームは、作用電極からの電流に直接関連する、(例えば A / D 変換器によって変換された) 電圧に直接関連する。

【0373】

本明細書で使用される「生理学的に可能な (physiologically feasible)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、ヒト及び / または動物のグルコースデータの連続的試験から得られる 1 つまたは複数の生理学的パラメータを指すことを含んで使用される。例えば、ヒトのグルコースの変化の最大持続速度は約 4 から 6 mg / d L / 分、及び変化の最大増加速度は約 0.1 から 0.2 mg / d L / 分が生理学的に可能な限度であるとみなされる。これらの限度外の値は非生理学的であると考えられ、例えば信号エラーなどの結果である可能性が高い。

30

【0374】

本明細書で使用される「虚血 (ischemia)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、一部 (例えばセンサ) への循環の閉塞による血液供給の局所的及び一時的な欠損を指すことを含んで使用される。虚血は、例えば血液供給の機械的閉塞 (例えば動脈の狭窄または破裂) によって生じる場合がある。

【0375】

本明細書で使用される「対応データ対 (matched data pairs)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、実質的に時間対応するセンサデータ (例えば、1 つまたは複数のセンサデータ点) に対応する基準データ (例えば、1 つまたは複数の基準検体データ点) を指すことを含んで使用される。

40

【0376】

本明細書で使用される「クラークエラーグリッド (Clarke Error Grid)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、例えば、1) 基準グルコース測定値、2) センサグルコース測定値、3) 2 つの値の相対的差異、及び 4) その差異の臨床的有意性を考慮して、基準グルコース値とセンサ生成グルコース値の間の差異の臨床的有意性を評価するために使用されるエラーグリッド分析などのエラーグリッド分析を指すことを含んで使用される。Clarke等による非特許文献 1 を参照し、その内容を参照に

50

よって全体的に援用し、本明細書の一部とする。

【0377】

本明細書で使用される「コンセンサスエラーグリッド (Consensus Error Grid)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、例えばグルコース測定値など、2つの時間対応する測定値間の起こり得るエラーに対する臨床的リスクの特定のレベルを特定するエラーグリッド分析を指すことを含んで使用される。コンセンサスエラーグリッドは偏差によって示されるリスクの程度を示すゾーンに分割される。Parkes等による非特許文献2を参照し、その内容を参照によって全体的に援用し、本明細書の一部とする。

【0378】

本明細書で使用される「臨床的許容性 (clinical acceptability)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、患者に対する不正確度のリスクの判断を指すことを含んで使用される。臨床的許容性は、時間対応する検体測定値 (例えば、グルコースセンサからのデータと基準グルコースモニターからのデータ) 間の偏差及びセンサ及び/または基準データによって表示される検体値に基づいた偏差に関連する、(例えば、糖尿病患者の意思決定に対する) リスクを考慮する。臨床的許容性の一例は、センサ測定値を標準的な基準測定値と比較するとき、標準的なクラークエラーグリッドの「A」及び「B」領域内にある、いくつかの所与の測定検体値の85%とすることができる。

【0379】

本明細書で使用される「センサ」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、検体を定量化することのできるデバイスの構成部品または領域を指すことを含んで使用される。

【0380】

本明細書で使用される「針 (needle)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、材料を体内へ導入または材料を体内から除去するための細長い中空の器具を指すことを含んで使用される。

【0381】

本明細書で使用される「動作可能に接続 (operably connected)」または「動作可能にリンク (operably linked)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、1つまたは複数の他の構成部品とリンクされた1つまたは複数の構成部品を指すことを含んで使用される。本用語は機械的接続、電気的接続、または構成部品間で信号の伝達を可能にする接続を指すことができる。例えば、1つまたは複数の電極を使用して試料の検体の量を検出し、その情報を信号に変換することができ、次いで信号を回路に伝達することができる。そのような例では、電極は電子回路に「動作可能にリンク」されている。

【0382】

本明細書で使用される「ベースライン」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、検体濃度に関連しない検体センサ信号の成分である。グルコースセンサの一例では、ベースラインは実質的にグルコース以外の因子 (例えば、阻害種、無反応に関連する過酸化水素、または酸化電位が過酸化水素と重なる他の電気活性種) による多くの信号が一因となって構成される。 $y = mx + b$  の式を解くことによって較正が定義されるいくつかの実施形態では、 $b$  の値は信号のベースラインを表す。

【0383】

本明細書で使用される「感度」または「傾き (slope)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、測定された検体の一定の量 (単位) によって生成される電流量を指すことを含んで使用される。例えば、好ましい一実施形態では、センサは  $1 \text{ mg} / \text{dL}$  のグルコース検体ごとに、約  $3.5$  から  $7.5$  ピコアンペアの電流の感度 (すなわち傾き) を有する。

【0384】

本明細書で使用される「膜システム (membrane system)」という用語は広範な用語で

10

20

30

40

50

あり、限定はされないが、一般的な意味では、2つ以上のドメインから構成することができ、数ミクロン以上の厚さの材料から一般に作製され、酸素透過性であり、例えばグルコースまたは別の検体を任意で透過可能である、透過性または半透過性膜を指すことを含んで使用される。一例では、膜システムは固定化されたグルコースオキシダーゼ酵素を含み、グルコースと酸素の間で反応が起きることを可能にし、それによりグルコース濃度を測定することができる。

【0385】

本明細書で使用される「プロセッサモジュール」及び「マイクロプロセッサ」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、コンピュータを駆動する基本的指示に反応またはそれを処理する論理回路を用いて算術または論理演算を実施するように設計されたコンピュータシステム、ステートマシン、プロセッサ等を指すことを含んで使用される。

10

【0386】

本明細書で使用される「平滑化 (smoothing)」及び「フィルタリング」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、いくつかのデータを平滑化及び連続化し、または、例えば生データストリームの移動平均を実施することによって、異常な点を排除または消去するように調整することを含んで使用される。

【0387】

本明細書で使用される「アルゴリズム」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、例えばコンピュータ処理を使用して、情報を1つの状態から別の状態へ変換する際に使用される計算プロセス(例えば、プログラム)を指すことを含んで使用される。

20

【0388】

本明細書で使用される「回帰 (regression)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、いくつかのデータがある線からの最小測定値(例えば、偏差)を有する線を見つけることを含んで使用される。回帰は、線形、非線形、1次、2次等とすることができる。回帰の一例は、最小二乗回帰である。

【0389】

本明細書で使用される「較正 (calibration)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、センサデータと対応する基準データの間係を判断し、それを使用してセンサデータを基準データと実質的に等しい有意義な値へと変換することができるプロセスを指すことを含んで使用される。いくつかの実施形態、すなわち連続的な検体のセンサでは、例えば感度、ベースライン、輸送、代謝等の変化により、時間の経過とともにセンサデータと基準データの間係に変化が生じるにつれて、較正を更新または再較正することができる。

30

【0390】

本明細書で使用される「阻害物質 (interferants)」及び「阻害種 (interfering species)」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、センサでの対象検体の測定を阻害して、検体濃度を正確に表さない信号を生成する作用及び/または種を指すことを含んで使用される。電気化学的センサの一例では、阻害種は測定する検体と重なる酸化電位を有し、それにより擬陽性信号を生成する化合物である。

40

【0391】

本明細書で使用される「塩素化」及び「塩素化処理」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、塩素で処理または精製することを指すことを含んで使用される。本明細書で使用される「塩化物」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、塩素イオン、塩素イオン源、及び塩化水素酸の塩を指すことを含んで使用される。塩素化及び塩素化処理方法は、限定はされないが、化学的及び電気化学的方法を含む。

【0392】

センサシステム

50

経皮的検体センサを患者の皮膚の下に挿入するためのアプリケータを含む、経皮的検体センサシステムが提供される。センサシステムは検体を感知するためのセンサを含み、センサは患者の皮膚上に取り付けるように適合された取付けユニットに関連する。取付けユニットは、センサと関連し患者の皮膚に固定するように適合された電子機器ユニットを収容する。ある実施形態では、システムはセンサデータを受け取り、及び/または処理するための受信機を更に含む。

【0393】

図1は、経皮的検体センサシステム10の斜視図である。図1に示すようにシステムの好ましい実施形態では、センサはアプリケータ12、取付けユニット14、及び電極ユニット16を含む。システムは、図14を参照して更に詳細に述べるが、受信機158を更に含むことができる。

10

【0394】

取付けユニット(ハウジング)14は、患者の皮膚上に取り付けるように適合された基部24、患者の皮膚を通して経皮的に挿入するように適合されたセンサ(図4A参照)、及びセンサと電子機器ユニット16の間に確実な電氣的接触をもたらすように構成された1つまたは複数の端子28を含む。取付けユニット14は、患者におけるセンサの完全性を維持し、取付けユニット、患者、及び/またはセンサ間での動きの伝達を低減または消去するように、設計されている。

【0395】

一実施形態では、針の補助とともに適切な挿入角度で患者の皮膚を通してセンサ32を挿入するため(図6から8を参照)、及び連続的な押し引き動作を使用してその後針を除去するために、アプリケータ12が提供される。好ましくは、アプリケータはアプリケータ部品を導くアプリケータ本体18を含み(図6から8を参照)、センサを患者の体内に挿入する間に取付けユニット14と対合するように構成されたアプリケータ本体基部60を含む。アプリケータ本体基部60と取付けユニット14の間の対合は、使用中に分離しないように、例えばスナップ嵌め、圧入嵌め、締まり嵌め等、既知の対合構成を使用することができる。例えばアプリケータ本体基部60が取付けユニット14にスナップ嵌めされているとき、1つまたは複数の解除ラッチ30によってアプリケータ本体基部60の解除が可能である。

20

【0396】

電子機器ユニット16は、ハードウェア、ファームウェア、及び/またはセンサを通して検体の値の測定が可能であるソフトウェアを含む。例えば、電子機器ユニット16は、ポテンショスタット、センサに電力を供給するための電源、信号処理に有用な他の部品、及び好ましくはデータを電子機器ユニット16から受信機へ伝送するためのRFモジュールを含むことができる(図13から15を参照)。電子機器は印刷回路基盤(PCB)等に固定することができ、様々な形態をとることができる。例えば、電子機器は、特定用途向け集積回路(ASIC)、マイクロコントローラ、またはプロセッサなど、集積回路(IC)の形態をとることができる。好ましくは、電子機器ユニット16は、センサの検体データを処理するためのシステム及び方法を含む、センサ電子機器を収容する。センサの検体データを処理するためのシステム及び方法の例は、以下及び2003年8月1日出願された「SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA」という名称の米国特許出願公開第2005/0027463号明細書で、より詳細に説明されている。

30

40

【0397】

アプリケータ12を使用してセンサを挿入し、その後アプリケータ12を取付けユニット14から解除した後(図8Bから8Dを参照)、電子機器ユニット16は、上記でアプリケータ本体基部60に関して説明したのと同様の方法で、取付けユニット14に解除可能に対合するように構成される。電子機器ユニット16は、図2から4を参照してより詳細に説明するように、端子28と電氣的に接続するように構成された裏面の端子(図示せず)を含む。一実施形態では、電子機器ユニット16は、例えば起動、較正リセット、故障試験等のプログラミングを備えるように構成されており、毎回、取付けユニット14に

50

初期挿入され、及び/または毎回、センサ 3 2 と初期通信する。

【 0 3 9 8 】

#### 取付けユニット

図 2 は、機能位置で示す好ましい実施形態のセンサシステムの斜視図であり、取付けユニット及びその中に対合的に係合された電子機器ユニットを含む。図 8 から 1 0 は、患者の検体濃度を測定するための、機能位置にあるセンサを示す。

【 0 3 9 9 】

好ましい実施形態では、ハウジングともいう取付けユニット 1 4 は、患者の皮膚に固定するように適合された基部 2 4 を含む。基部は様々な硬質または軟質材料から形成することができ、使用中にデバイスが患者から突き出ることを最小限に抑えるために、好ましくは低断面を含む。いくつかの実施形態では、基部 2 4 は少なくとも一部が可撓性材料から形成され、患者がデバイスを使用するときに患者の動きに関連して動作関連アーチファクトを生じることのある従来の経皮的センサに、数多くの利点をもたらすと考えられる。例えば、経皮的検体センサを患者の体内に挿入するとき、センサの様々な動き（例えば、生体内部分と生体外部分の間の相対動作、皮膚の動き、及び/または患者の体内（真皮または皮下）での動き）によって、デバイスにストレスがかかりセンサ信号に雑音を発生させることができる。皮膚のわずかな動きであっても、不快感及び/または動作関連アーチファクトを伝達することがあると考えられており、可撓性のある、または接続された基部によって低減または回避することができる。従って、患者の皮膚に対してデバイスの可撓性及び/または接続性を設けることによって、患者の通常の使用及び動作に対してセンサシステム 1 0 のより良い順応性を得ることができる。可撓性または接続性は（接着パッドを使用して）取付けユニット 1 4 の皮膚への接着を増加させると考えられており、それにより、他の場合であれば患者の動きを伝達しセンサの性能を低下させることのある、動作関連アーチファクトを低減する。

【 0 4 0 0 】

図 3 は、取付けユニット、関連する端子サブアセンブリ、及び電子機器ユニットを示す、好ましい実施形態のセンサシステムの分解斜視図である。いくつかの実施形態では、端子 2 8 は、以下端子サブアセンブリ 2 6 というサブアセンブリの上または中に設置されており（図 4 A 参照）、取付けユニット 1 4 の基部 2 4 内に嵌合するように構成された端子ホルダ 3 4、及び、図 1 0 及び 1 1 を参照してより詳細に述べるが、端子サブアセンブリ 2 6 を第 1 の位置（挿入時）と第 2 の位置（使用時）の間で取付けユニット 1 4 に対して枢動させるヒンジ 3 8 を含む。本明細書で使用される「ヒンジ」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、様々な枢動、接続、及び/または接着ヒンジ、摺動継手等などのヒンジ機構のいずれかを指すことを含んで使用される。ヒンジという用語は、周りで接続が行われる支点または固定点を必ずしも暗示しない。

【 0 4 0 1 】

ある実施形態では、取付けユニット 1 4 は接着パッド 8 を備え、好ましくは取付けユニットの裏面に配設され、好ましくは解除可能な裏当て層 9 を含む。従って、裏当て層 9 を取り外し、取付けユニットの基部 2 4 を患者の皮膚上に押し付けることにより、取付けユニット 1 4 を患者の皮膚に接着する。それに加えてまたはその代わりに、接着を確実にするように、且つ任意で傷の出口部位（またはセンサ挿入部位）（図示せず）の周りを気密または水密にすることを確実にするように、センサの挿入が完了した後、接着パッドをセンサシステムの一部または全部の上に置くことができる。適切な接着パッドを、伸張させ、細長くし、領域（例えば、患者の皮膚）と対応させ、及び/または通気させるように、選択及び設計することができる。

【 0 4 0 2 】

好ましい実施形態では、接着パッド 8 はスパンレース、連続または独立気泡発泡体、及び/または不織繊維から形成されており、その上に配設された接着剤を含んでいるが、医療用接着パッドの当業者には容易に理解できるように、患者の皮膚への接着に適切な様々な接着パッドを使用することができる。いくつかの実施形態では、両面接着パッドを使用

10

20

30

40

50

して取付けユニットを患者の皮膚に接着する。他の実施形態では、接着パッドは、例えば接着パッドの側面縁部の間に気泡が配設され衝撃吸収体として作用する層である、気泡層を含む。

#### 【0403】

いくつかの実施形態では、接着パッド8の表面積は取付けユニットの裏面の表面積よりも大きい。あるいは、接着パッドは、基部裏面の表面積と実質的に同じ表面積のサイズとすることができる。好ましくは、接着パッドは、患者の皮膚に取り付ける側の表面積が、取付けユニット基部24の裏面25の表面積の約1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、または2.5倍の大きさである。そのようなより大きい表面積によって、取付けユニットと患者の皮膚の接着を強化し、取付けユニットと患者の皮膚の間の動きを最小限に抑え、及び/または創傷出口部位(センサ挿入部位)を環境及び/または生物学的汚染から保護することができる。ただし、いくつかの実施形態では、十分な接着が得られれば、接着パッドの表面積を裏面より小さくすることもできる。

10

#### 【0404】

いくつかの実施形態では、接着パッド8は基部24の裏面25と実質的に同じ形状であるが、例えば、バタフライ形、円形、正方形または長方形など、他の形状を有利に使用することもできる。接着パッドの裏当ては、例えば、最初に接着パッドの一部分のみを露出しデバイスを調整可能に配置する1次解除、及び、適切に配置した後で、次に接着パッドの残りの部分を露出しデバイスを患者の皮膚にしっかりと確実に接着する2次解除などの2段階解除に設計することができる。接着パッドは好ましくは防水性である。好ましくは、図9Aから9Cを参照してより詳細に説明するが、センサの使用可能寿命の終了時に患者の皮膚から簡単に解除することができるように、基部の裏面上に伸張-解除式の接着パッドを設ける。

20

#### 【0405】

いくつかの状況では、例えば湿度によって接着パッドが取付けユニットから解除される可能性があるため、接着パッドと取付けユニットの間の従来の接着が不十分な場合があることが明らかになっている。従って、いくつかの実施形態では、紫外線、音響、無線周波数、または湿度硬化によって活性化または促進される接着剤を使用して、接着パッドを接着することができる。いくつかの実施形態では、第1及び第2の複合材料の共晶結合によって強力な接着を形成することができる。いくつかの実施形態では、表面の接着性を強化するために、オゾン、プラズマ、化学物質等を使用して取付けユニットの表面を前処理することができる。

30

#### 【0406】

センサ挿入前または挿入中に、挿入部位(出口部位)に好ましくは生物活性剤を局所的に塗布する。適切な生物活性剤には、例えば抗炎症剤、抗菌剤、抗生物質等、細菌の増加及び感染を回避または阻害することが知られているものを含む。生物活性剤の拡散または存在によって、出口部位付近の細菌の除去または排除を助けることができると考えられている。それに加えてまたはその代わりに、生物活性剤を接着パッドと一体化し、または接着パッドを覆うことができ、あるいは生物活性剤を全く使用しないこともできる。

40

#### 【0407】

図4Aは、端子サブアセンブリ26の一実施形態の、個々の構成部品を示す分解斜視図である。好ましくは、封止材料ともいう水密(防水または耐水)の封止部材36が、端子ホルダ34内に嵌合しており、水分、湿気、汚れ、及び他の外環境要因による損傷から電極(及び電子機器ユニット16の端子とそれぞれ動作可能な接続)を保護するために、取付けユニット内の電極端子の電氣的接続を取り囲むように構成された水密の封止をもたらす。一実施形態では、封止部材36は、シリコンなどのエラストマー材料から形成されるが、様々な他のエラストマーまたは封止材料を使用することもできる。別の実施形態では、封止は電子機器ユニットとの締め込みを形成するように設計されており、例えば可撓性プラスチックまたは貴金属など様々な材料から形成することができる。当業者であれば、本明細書に記載された電気端子を取り囲む封止を設けるために様々な設計を使用する

50

ことができることを容易に理解するであろう。例えば、端子ホルダ 3 4 は、取付けユニットと別個の部品ではなく、その一部として一体型に設計することができる。それに加えてまたはその代わりに、図 1 1 A 及び 1 1 B を参照してより詳細に説明するが、センサ内またはその周り（例えば、端子サブアセンブリまたは封止部材の内部または上）に封止材を設けることができる。

#### 【0408】

図示された実施形態では、封止部材 3 6 は端子 2 8 を取り囲む隆起部 3 7 を備えて形成される。隆起部 3 7 は、電子機器ユニット 1 6 が取付けユニット 1 4 と対合するとき、端子 2 8 を取り囲む締め込みを強化する。すなわち、隆起部は各端子を取り囲み、電子機器ユニットの周りに密封を形成するように電子機器ユニット 1 6 を押圧する。

10

#### 【0409】

端子 2 8 は封止 3 6 内部で嵌合し、センサ 3 2 と電子機器ユニット 1 6 の間に電氣的接続をもたらす。一般に、端子はセンサ 3 2 を形成する電極（図 5 A から 5 C 参照）と、相互係合する端子 2 8 の安定的な機械的及び電氣的接続を確実にするように設計されている。当業者には容易に理解できるように、例えば、ドーム形の金属端子、カンチレバー形のフィンガー、ポゴピン等、様々な既知の方法を使用して、安定した接続をもたらすことができる。

#### 【0410】

好ましい実施形態では、端子 2 8 は、例えばカーボンブラックエラストマーなど、導電性のエラストマー材料から形成され、その中をセンサ 3 2 が延びる（図 1 0 B 及び 1 1 B 参照）。導電性のエラストマーは、その弾性特性によって相互係合する端子を自然に圧迫し、それらの間に確実な圧入を形成するので、有利に使用される。いくつかの実施形態では、導電性エラストマーは、隣接する端子をエラストマーが押圧することによって端子表面に拭取り動作を行い、それにより初期接続時に清浄動作が行われるように、成形することができる。更に、好ましい実施形態では、センサ 3 2 は端子 2 8 を通って延びており、エラストマーがセンサの周りで弛緩することによって、センサが電氣的及び機械的に固定される（図 7 A から 7 D 参照）。

20

#### 【0411】

代替実施形態では、圧力が加えられると従うように形成された、導電性の硬質プラスチックで端子が形成される。（例えば板ばね形状）そのような構成の端子を、例えば金属ばねの代わりに使用して、適合材料によってクリンプまたははんだ付けする必要性を有利に回避することができる。更に接続中に表面の汚染を除去するように拭取り動作を設計に組み込むことができる。非金属端子は、そのシームレスな製造性、熱圧縮に対する堅固さ、非腐食性表面、及び金属より高い抵抗による静電放電（ESD）障害に対する固有の耐性のおかげで、有利となり得る。

30

#### 【0412】

図 4 B 及び 4 C は代替的な端子構成の斜視図である。図 4 B は幅狭の端子構成の図である。図 4 C は幅広の端子構成の図である。当業者であれば、好ましい実施形態の端子には、エラストマー、硬質プラスチック、または他の材料を使用する、様々な構成が適していることを容易に理解するであろう。いくつかの状況では、センサを互いに差別化するように（図 4 A から 4 C に示すものなど）複数の端子構成を設けることが有利となり得る。言い換えると、端子の構造は、それぞれが特定の電子機器ユニットと嵌合するように設計（キーを作成）された 1 つまたは複数の構成を含むことができる。センサシステムを差別化（キーを作成）するためのシステム及び方法を説明する、後述の「センサシステムの差別化」という題名のセクションを参照されたい。

40

#### 【0413】

##### センサ

好ましくは、センサ 3 2 は、患者の皮膚の下に挿入するための取付けユニットから延びるように適合された、生体内部分ともいう遠位部分 4 2、及びセンサの挿入後に患者の皮膚上に残り、端子 2 8 を介して電子機器 1 6 に動作可能に接続するように適合された、生

50

体外部分ともいう近位部分 40 を含む。好ましくは、センサ 32 は 2 つ以上の電極、すなわち、作用電極 44、並びに対電極及び/または基準電極として機能することができる少なくとも 1 つの追加電極（以下基準電極 46 という）を含む。膜システムは、図 5 A から 5 C を参照してより詳細に後述するが、好ましくは電極の上に置かれる。

#### 【0414】

図 5 A は、作用電極及び基準電極を示す、一実施形態のセンサの近位部分 40 の拡大破断図である。図示された実施形態では、作用電極 44 及び基準電極 46 は端子 28 を通って延び、それらの間に電氣的接続を形成する（図 10 B 及び 11 B 参照）。すなわち、作用電極 44 は端子 28 の一方と電氣的に接触しており、基準電極 46 は端子 28 の他方と電氣的に接触し、これは取付けユニット 14 と対合するときに電子機器ユニット 16 との電氣的接続をもたらす。相互係合する電気端子によって、取付けユニット 14 に接続するとき、センサ 32 を電子機器ユニット 16 に動作可能に接続することができる。ただし、電子機器ユニット 16 をセンサ 32 に電氣的に接続する他の方法も可能である。例えば、いくつかの代替実施形態では、基準電極を、センサから延びて取付けユニットの別の場所で端子に（例えば、非同軸に）接続するように構成することができる。取付けユニット 14 と電子機器ユニット 16 の間の脱着可能な接続によって、製造性が向上し、すなわち、センサシステムを使用可能寿命後に取り替えるとき比較的安価な取付けユニット 14 を廃棄することができ、比較的より高価な電子機器ユニット 16 を複数のセンサシステムで再使用することができる。

#### 【0415】

代替実施形態では、端子 28 は様々な代替形状及び/またはサイズに形成される。例えば、端子 28 は円盤、球、立方体等とすることができる。更に、端子 28 は、電子機器ユニットの対合するキャビティまたは溝内部で締め込みができ、安定した機械的及び電氣的接続を形成するように、取付けユニットから延びる設計とすることができる。

#### 【0416】

図 5 B は、作用電極及び基準電極を示す、一実施形態のセンサの遠位部分の拡大破断図である。好ましい実施形態では、センサは作用電極 44 及び作用電極 44 の周りに螺旋状に巻き付けられた基準電極 46 から形成される。絶縁体 45 が作用電極と基準電極の間に配設され、それらの間に必要な電氣的絶縁をもたらす。電気化学的反應を可能にするために電極のある部分が露出しており、例えば、ウインドウ 43 を絶縁体に形成して電気化学的反應のための作用電極 44 の一部を露出することができる。

#### 【0417】

好ましい実施形態では、各電極は、例えば直径が約 0.001 インチ以下または約 0.010 インチ以上の細いワイヤから形成され、めっき絶縁体、めっきワイヤ、電氣的導電材料のバルクから形成される。図示された電極構成及び関連の文章は、経皮的センサ形成の好ましい一方法を説明しているが、Ward 等による特許文献 1、Say 等による特許文献 2、Causey III 等による特許文献 3、及び Heller 等による特許文献 4 に記載されているように、好ましい実施形態の経皮的検体センサシステムには様々な既知の経皮的センサ構成を使用することができる。

#### 【0418】

好ましい実施形態では、作用電極は、白金、白金 イリジウム、パラジウム、グラファイト、金、カーボン、導電性ポリマー、合金等の導電材料から形成されたワイヤを含む。電極は様々な製造方法（バルク金属処理、基板上への金属の堆積等）で形成することができるが、めっきワイヤ（例えば、鋼鉄ワイヤに白金で）、またはバルク金属（例えば白金ワイヤ）から電極を形成することが有利となり得る。バルク金属から形成された電極は、（例えば堆積電極と比べて）優れた性能を有し、アッセイの安定性の高さ、製造可能性の単純さ、（例えば堆積過程で起こり得る）汚染への耐性、及び（例えば材料の純度により）剥離や離層を生じない表面反應の向上を含む。

#### 【0419】

作用電極 44 は検体の濃度を測定するように構成される。グルコースを検出するための



酵素による電気化学的センサでは、例えば作用電極は、検出しようとする検体の酵素触媒反応によって生成された過酸化水素を測定し、測定可能な電子の流れを形成する。例えば、グルコースオキシダーゼが副産物として過酸化水素を生成するグルコースの検出では、過酸化水素が作用電極の表面と反応して2つの陽子 ( $2\text{H}^+$ )、2つの電子 ( $2\text{e}^-$ ) 及び1つの酸素分子 ( $\text{O}_2$ ) を生成し、検出される電子の流れを形成する。

#### 【0420】

好ましい実施形態では、作用電極44は、例えば非導電ポリマーなどの絶縁材料45で覆われている。浸漬被覆、スプレー被覆、蒸着、または他の被覆または堆積方法を使用して、絶縁材料を作用電極上に堆積させることができる。一実施形態では、絶縁材料は、その強度、潤滑度、電氣的絶縁特性から有利なポリマー被覆となり得るパリレンを含む。一般に、パリレンは蒸着及びパラキシレン（またはその置換誘導体）の重合によって生成される。理論によって拘束されるものではないが、好ましい実施形態のセンサ上の潤滑性被覆（例えば、パリレン）は、創傷を最小限に抑え、センサ寿命を延ばすことに寄与すると考えられている。図21は、経皮的グルコースセンサデータ及び対応する約7日間にわたるヒトの血糖値を示し、経皮的グルコースセンサデータは、少なくとも一部がパリレン被覆されたデバイスを使用して形成された。パリレン被覆は一般に好ましいが、例えばフッ素処理したポリマー、ポリエチレンテレフタレート、ポリウレタン、ポリイミド、他の非導電ポリマー等、任意の適切な絶縁材料を使用することもできる。ガラスまたはセラミック材料を使用することもできる。使用に適切な他の材料には、ペンシルバニア州BellafonteのAdvanced Materials Components ExpressによってAMC18、AMC148、AMC141及びAMC321の商標名で販売されているものなど、表面エネルギーが修正された被覆システムを含む。ただし、いくつかの代替実施形態では、作用電極は絶縁体の被覆を必要としない場合もある。

#### 【0421】

基準電極単独として、または二重の基準電極と対電極として機能することのできる基準電極46は、銀、銀/塩化銀等から形成される。好ましくは、基準電極46は作用電極44と、またはその周りに、並置及び/または撚り合わされているが、他の構成（例えば、皮膚内または皮膚上の基準電極など）もまた、可能である。図示された実施形態では、基準電極46は作用電極44の周りに螺旋状に巻き付けられている。次いで、絶縁体取付物を設けるために、上記と同様の方法でワイヤのアセンブリを任意で絶縁材料とともに被覆または接着する。

#### 【0422】

いくつかの実施形態では、上述のように銀ワイヤをセンサ上に形成し、次いで銀/塩化銀の基準電極を形成するように塩素化する。有利には、上述のように銀ワイヤを塩素化することによって、最適な生体内性能を備えるように基準電極を製造することができる。すなわち、銀/塩化銀を形成するための銀の塩素化量及び大きさを制御することによって、好ましい実施形態でブレイクイン時間の改善、基準電極の安定、寿命の延長が見られる（図20及び21参照）。更に、上述のように塩化銀を使用することによって、基準電極を比較的安価で簡単に製造することが可能になる。

#### 【0423】

外側絶縁体が配設された実施形態では、被覆されたアセンブリ構造の一部を、例えば手、エキシマーレーザー、化学エッチング、レーザー焼灼、グリットブラスト（例えば、炭酸水素ナトリウムまたは他の適切なグリット）等によって、電気活性面を露出するように剥離または他の方法で除去することができる。あるいは、露出された電気活性表面積を維持するために、絶縁体を堆積する前に電極の一部を覆うことができる。例示的な一実施形態では、好ましくは、ポリマー材料を焼灼するのに十分に硬く、下層の金属電極（例えば白金電極）の損傷を最小限に抑え、または回避するのに十分に軟らかいグリット材料を使用して、電気活性面を露出するようにグリットブラストを実施する。様々な「グリット」材料（例えば砂、タルク、クルミ殻、粉碎プラスチック、海塩等）を使用することができるが、いくつかの好ましい実施形態では、例えば下にある白金導電体を損傷せずに、例え

10

20

30

40

50

ばポリレン被覆を焼灼するのに十分硬いことから、炭酸水素ナトリウムが有利なグリット材料である。炭酸水素ナトリウムによる焼灼の1つの別の利点には、ポリマー層の剥離による金属への研磨作用があり、これにより、他の場合であれば必要な清浄ステップが排除される。

#### 【0424】

図5Bに図示された実施形態では、作用電極の周方向電気活性面を露出するように、絶縁材料45を通して径方向ウインドウ43が形成されている。更に、基準電極の電気活性面の部分41が露出される。例えば、電気活性面の部分41は、外側絶縁層の堆積中に覆うことができ、または外側絶縁層の堆積後にエッチングすることができる。

#### 【0425】

いくつかのアプリケーションでは、特に埋め込み1日目以降に、センサへの細胞の攻撃または移動によってデバイスの感度及び/または機能が低下することがある。しかし、露出された電気活性面がセンサ周りで(例えば、径方向ウインドウとして)周方向に分散されていると、センサ信号に関するセンサの局所的な細胞侵襲の影響を最小限に抑えるように、反応に利用可能な表面積を十分に分散させることができる。あるいは、例えば、被覆されたアセンブリ構造の片側のみを剥離することによって、接線的に露出された電気活性ウインドウを形成することができる。他の代替実施形態では、センサの先端に電気活性面を露出するように、被覆されたアセンブリ構造の先端にウインドウを設けることができる。電気活性面を露出するための他の方法及び構成を使用することもできる。

#### 【0426】

いくつかの実施形態では、作用電極は、約0.001インチ以下から約0.010インチ以上の直径を有し、好ましくは約0.002インチから約0.008インチ、より好ましくは約0.004インチから約0.005インチである。ウインドウの長さは約0.1mm(約0.004インチ)以下から約2mm(約0.078インチ)以上、好ましくは約0.5mm(約0.02インチ)から約0.75mm(0.03インチ)とすることができる。そのような実施形態では、作用電極の露出された表面積は、(直径が約0.001インチから約0.010インチであり、長さが約0.004インチから約0.078インチであると仮定して)好ましくは、約0.000013平方インチ(約0.0000839平方センチメートル)以下から約0.0025平方インチ(約0.016129平方センチメートル)以上である。作用電極の好ましい露出表面積は、本明細書で別途より詳細に説明するが、検体信号をピコアンペアレベルの電流で生成するように選択される。ただし、ピコアンペアレベルの電流は、例えば電気回路設計(例えば、サンプルレート、電流、A/D変換器ビット分解能等)、膜システム(例えば、検体が膜システムを通る透過性)、及び作用電極の露出表面積など、様々な要因に依存することがあり得る。従って、露出された電気活性作用電極の表面積は、膜システム及び/または電気回路を変えることを考慮すると、上述の範囲以上または以下の値を有するように選択することもできる。グルコースセンサの好ましい実施形態では、グルコース高濃度域及び低濃度域でセンサ性能を維持しながら信号雑音比を最適化するために、作用電極の表面積を最小限に抑え、グルコースの拡散率を最大化することが有利になり得る。

#### 【0427】

いくつかの代替実施形態では、電極自体の断面を変えることによって、作用(及び/または他の)電極の露出表面積を増加させることができる。例えば、いくつかの実施形態では作用電極の断面は十字、星、クローバー葉、リップ付き、くぼみ、畝、不規則、または他の非円形構成によって画成することができ、従って電極のどのような所定の長さであっても、(円形断面積によって得られる面積と比較して)より大きい特定の表面積を得ることができる。作用電極の表面積を増加すると、検体濃度に反応する信号をより増大させる際に有利となることができ、これにより、例えば信号雑音比を向上させる際に有用となることができる。

#### 【0428】

いくつかの代替実施形態では、別の電極を、例えば3電極システム(作用、基準、及び

10

20

30

40

50

対電極)及び/または別の作用電極(例えば、酸素を発生させるように使用することができ、ベースラインを減じる電極として構成され、または別の検体を測定するように構成される電極)などのアセンブリに含むことができる。2004年12月7日に出願された「SYSTEMS AND METHODS FOR IMPROVING ELECTROCHEMICAL ANALYTE SENSORS」という名称の米国特許出願公開第2005/0161346号明細書、及び2004年12月3日に出願された「CALIBRATION TECHNIQUES FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0143635号明細書に、別の作用、対及び/または基準電極を実施及び使用するためのいくつかのシステム及び方法が記載されている。センサが2つの作用電極を含む1つの実施では、(例えば、互いに平行に延びるなど)2つの作用電極を並置し、(例えば、螺旋状に巻き付けるなど)基準電極をその周りに配設する。2つ以上の作用電極が設けられているいくつかの実施形態では、作用電極を、センサの長さに沿って(例えば、基準電極、絶縁ロッド、または他の支持構造を取り囲んで)、2重、3重、4重等の螺旋構成に形成することができる。最終的な電極システムは、適切な膜システムを備えて構成することができ、第1の作用電極はグルコース及びベースラインを含む第1の信号を測定し、別の作用電極はベースラインのみからなるベースライン信号を測定するように構成されている(例えば、第1の作用電極と実質的に同様であり酵素を配設せずに構成されている)。このような方法で、ベースラインの変動及び/または信号への阻害種の影響を実質的に受けない、グルコースのみの信号を生成するように、第1の信号からベースライン信号を減じることができる。

10

【0429】

20

好ましい実施形態では、1つのバルク金属ワイヤが別のバルク金属ワイヤの周りに螺旋状に巻き付けられた1つの電極構成が図示されているが、他の電極構成もまた企図されている。代替実施形態では、作用電極は、絶縁体を間に含んで基準電極が配設され、または内部に巻いてある管を含む。代わりに、基準電極は、絶縁体を間に含んで作用電極が配設され、または内部に巻いてある管を含む。別の代替実施形態では、ポリマー(例えば、絶縁)ロッドが配設されており、電極がその上に配設(電気めっき)されている。更に別の代替実施形態では、金属(例えば、鋼鉄)ロッドが配設され、絶縁材料で被覆され、その上に作用及び基準電極が配設されている。更に別の代替実施形態では、1つまたは複数の作用電極が基準電極の周りに螺旋状に巻き付けられている。

【0430】

30

好ましくは、好ましい実施形態の電極及び膜システムは同軸に形成され、すなわち、電極及び/または膜システムはすべて同じ中心軸を共有する。理論によって拘束されるものではないが、センサの同軸設計によって、好ましい曲げ半径なしに対称的な設計が可能になると考えられる。すなわち、センサ平面の周りで一定の湾曲を受けることのある実質的に平面の構成を含む従来技術のセンサとは対照的に、好ましい実施形態の同軸設計は、好ましい湾曲半径を有さず、従って(疲労故障等を起こすことのある)特定の平面の周りで一定の湾曲を受けない。ただし、好ましい実施形態のセンサシステムに非同軸センサを実施することもできる。

【0431】

40

上述の利点に加えて、好ましい実施形態の同軸センサ設計によって、スロットまたは他の複雑な複数部品設計を伴わずに、針によってセンサを患者に挿入し、次いでセンサを摺動させて元に戻し、針からセンサを解除することが可能であるように、センサの接続端(近位部分)の直径を感知端(遠位部分)の直径と実質的に同じにすることができる。

【0432】

そのような代替実施形態では、センサの2つのワイヤが離れて保持されており、近位側であるが別個の位置で患者に挿入するように構成されている。このような実施形態で作用及び基準電極を離すことによって、簡単な製造及び電氣的接続で、更なる電気化学的安定性をもたらすことができる。当業者であれば、好ましい実施形態で様々な電極構成を実施することができることを容易に理解するであろう。

【0433】

50

いくつかの実施形態では、センサは、患者にセンサを埋め込むときに出口部位を通して延びるよう構成される抗菌部分を含む。すなわち、センサは、本明細書で別途説明するが、生体内及び生体外部分を備えるように設計され、更にセンサは、生体内部分42と生体外部分40の間に位置する、抗菌部分ともいう移行部分を含む。抗菌部分は、患者に埋め込むときに出口部位及び付近の組織に抗菌作用をもたらすように設計されている。

#### 【0434】

いくつかの実施形態では、抗菌部分は、例えば埋め込み時に出口部位を通して延びるよう構成されている基準電極の銀部分などの銀を含む。出口部位感染は従来の経皮的医療用デバイスに関連する一般的な副作用であるが、好ましい実施形態のデバイスは、患者への埋め込み時に出口部位を通して延びる銀の基準電極を使用して、少なくとも一部が感染を最小限に抑え、炎症を最小限に抑え、及び/またはセンサの埋め込み期間を延長するように設計されている。理論によって拘束されるものではないが、銀は(組織内部及び出口部位の)局所的な組織感染を抑えると考えられている。すなわち、安定的な銀分子量の放出は生物学的組織において、受動的抗菌作用ともいう抗菌作用がある(例えば、刺激及び感染を低減または回避する)と考えられている。受動的抗菌作用の一例を説明したが、当業者であれば、好ましい実施形態で実施することのできる様々な受動的抗菌システム及び方法を、容易に理解することができる。更に、抗菌作用は経皮的検体センサの寿命の延長に寄与することができ、機能的寿命が例えば7日間以上など、数日間を超えることができる。図21は、経皮的グルコースセンサデータ及び対応する約7日間にわたるヒトの血糖値を示し、経皮的グルコースセンサデータは、センサ埋め込み後に出口部位を通して延びる銀移行部分を使用して形成された。

#### 【0435】

いくつかの実施形態では、出口部位での抗菌作用を更に強化するために、センサシステムに能動的抗菌システム及び方法が設けられている。そのような一実施形態では、補助的な銀ワイヤがセンサの上または周りに配設されており、補助的な銀ワイヤが電子機器に接続され、当業者には明らかなように、抗菌特性(能動的抗菌効果)を強化するのに十分な電流を通すように構成される。電流は、十分な抗菌特性がもたらされるように、連続的または間歇的に通ることができる。能動的抗菌作用の一例を説明したが、当業者であれば、好ましい実施形態で実施することのできる様々な能動的抗菌システム及び方法を、容易に理解することができる。

#### 【0436】

##### 固定機構(Anchoring Mechanism)

センサは、周囲の組織に対するセンサの移動または動きを最小限に抑えるように、患者の組織内部で実質的に固定したままにすることが好ましい。移動または動きによって、センサ埋め込み部位で刺激による炎症が起き、例えば動作関連アーチファクトによってセンサ信号に雑音を発生させることもあると考えられている。従って、上述の問題を避けるためにセンサの生体内部分に支持体を設ける固定機構を設けることが有利となり得る。有利なセンサ形状を有利な固定部と結び付けることによって追加部品を最小限にとどめ、センサのプロファイル設計を最適に小さくまたは低くすることができる。センサの一実施形態は、作用電極を囲む基準電極によって形成される螺旋形の表面形状などの表面形状を含む。代替実施形態では、表面形状は、粗面、多孔面(例えば、多孔パリレン)、畝面等によって形成することができる。それに加えて(またはその代わりに)、固定部を、ピン、突起、棘、翼、フック、球状部(例えば遠位端)、センサに沿ったS曲部、粗面形状、徐変直径、その組合せ等によって形成することができ、単独または皮下組織内部のセンサを安定させる螺旋状の表面形状と組合せによって使用することができる。

#### 【0437】

##### 可変剛性(Variable Stiffness)

上述のように、従来の経皮的デバイスは、患者がデバイスを使用するときの患者の動きに関連する動作アーチファクトを受けると考えられている。例えば、経皮的検体センサを患者の体内に挿入するとき、センサ上の様々な動き(例えば、皮下空間、真皮、皮膚の内

10

20

30

40

50

部、及びそれらとセンサの外側部分の相対動作)によってデバイスにストレスがかかり、これがセンサ信号にアーチファクトを発生させることが知られている。従って、センサの様々な部分について様々な設計上の考慮事項(例えば、ストレスの考慮事項)がある。例えば、センサの遠位部42は、患者の体内での組織の動き及びセンサの生体内部分と生体外部分の相対動作によって生じる、より大きい機械的ストレスを受けるので、より高い可撓性から一般に利益を得ることができる。一方、センサの近位部分40は、構造的一体性及び/または確実な電氣的接続を確保するために、より高い剛性、より強固な設計から一般に利益を得ることができる。更に、デバイスの近位端40を通して針を後退させるいくつかの実施形態では(図6から8参照)、より剛性の高い設計によってセンサの折れ曲がり  
10  
を最小限に抑え、及び/またはセンサから針を容易に後退させることができる。従って、生体内(遠位)部分42をより可撓性の高い設計にすることによって、可撓性は患者の動きを補償し、雑音はそれらと関連していると考えられている。生体外(近位)部分40をより剛性の高い設計にすることによって、(センサを通して針を後退させるための)円柱強度、電氣的接続、及び一体性を強化することができると考えられている。いくつかの実施形態では、より硬い遠位端及び/またはより可撓性の高い近位端は、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS MEDICAL DEVICE WITH VARIABLE STIFFNESS」という名称の米国特許出願公開第2006/0015024号明細書に記載されているように、有利となり得る。

#### 【0438】

好ましい実施形態では、センサの近位端40より可撓性が高く設計された、センサ32  
20  
の遠位端42を提供する。2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS MEDICAL DEVICE WITH VARIABLE STIFFNESS」という名称の米国特許出願公開第2006/0015024号明細書により詳細に記載されているように、デバイスの1つまたは複数の螺旋状に巻き付けられたワイヤの可変ピッチ、デバイスの1つまたは複数のワイヤの可変断面、及び/またはデバイスの1つまたは複数のワイヤの可変硬化及び/または軟化によって、好ましい実施形態の可変剛性を提供することができる。

#### 【0439】

##### 膜システム (Membrane System)

図5Cは、図5Bの線C-Cから見たセンサの断面図であり、一実施形態における膜システムによって囲まれた作用電極の露出された電気活性面を示す。好ましくは、膜システムはセンサ32(作用電極及び任意で基準電極)の電気活性面の少なくとも一部に堆積され、露出された電気活性面の生物学的環境からの保護、必要であれば検体の拡散抵抗(制限)、酵素反応を可能にするための触媒、阻害物質の制限または阻止、及び/またはセンサ  
30  
サイントフェースの電気化学的反応面の親水性をもたらす。適切な膜システムのいくつかの例が、2004年5月3日に出願された「IMPLANTABLE ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0245799号明細書に記載されている。

#### 【0440】

一般に、膜システムは、例えば電極ドメイン47、阻害ドメイン48、酵素ドメイン49(例えば、グルコースオキシダーゼを含む)、及び抵抗ドメイン50など、複数のドメインを含み、米国特許出願公開第2005/0245799号明細書により詳細に記載され、以下により詳細に記載されているように、高酸素溶解性ドメイン及び/または生体保護ドメイン(図示せず)を含むことができる。膜システムは既知の薄膜技術(例えば、スプレー、電気堆積、浸漬等)を使用して、露出された電気活性面上に堆積することができる。一実施形態では、センサを溶液内に浸漬し、適切なドメイン厚さを形成する速度でセンサを取り出すことによって、1つまたは複数のドメインが堆積される。ただし膜システムは、当業者には容易に理解できるように、既知の方法を使用して電気活性面上に配設(または堆積)することができる。

#### 【0441】

##### 電極ドメイン (Electrode Domain)

いくつかの実施形態では、膜システムは任意の電極ドメイン47を含む。電極ドメイン  
40  
50

47は、作用電極と基準電極の電気活性面の間で電気化学的反応が起こることを確保するように設けられており、従って電極ドメイン47は好ましくは、電気活性面から酵素ドメインより近位側に位置する。好ましくは、電極ドメイン47は、センサの電気化学的反応面に水の層を維持する半透過性の被覆を含み、例えば電極ドメインとして接合材料に湿潤剤を使用することができ、これにより、水性環境でイオンの十分な輸送を行うことができる。電極ドメインはまた、不十分な電解質によって生じる電極の起動やドリフトに関する問題を解決することによって、センサ動作の安定化を補助することもできる。電極ドメインを形成する材料はまた、電極の電気化学的活性による大きなpH勾配の形成から生じることのあるpH関連の損傷から保護することができる。

#### 【0442】

一実施形態では、電極ドメイン47は、約0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3または3.5から約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または19.5ミクロン、より好ましくは約2、2.5または3ミクロンから約3.5、4、4.5または5ミクロンの「乾燥膜」厚さを有する可撓性、水膨張性のヒドロゲル膜を含む。「乾燥膜(Dry film)」厚さとは、標準的な被覆方法による被覆形成によって成型された硬化膜の厚さをいう。

#### 【0443】

ある実施形態では、電極ドメイン47はウレタンポリマーと親水性ポリマーの硬化可能な混合物から形成される。特に好ましい被覆は、カルボキシ官能基及び非イオン性の親水性ポリエーテル部分を有するポリウレタンポリマーから形成することができ、ポリウレタンポリマーは、ポリビニルピロリドンの存在下で水溶性カルボジイミド(例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC))と交差結合し、約50の中温で硬化する。

#### 【0444】

好ましくは、電極ドメイン47は、センサ32の電気活性面をスプレーまたは浸漬被覆することによって堆積される。より好ましくは、電極ドメインは電気活性面を電極溶液に浸漬被覆し、ドメインを約15から約30分間、約40から約55の温度で硬化させることによって形成される(かつ真空下で(例えば20から30mmHg)完成させることができる)。電極ドメインを堆積するために浸漬被覆が使用される実施形態では、毎分約1から3インチの好ましい挿入速度で、約0.5から約2分のドウェル時間、及び毎分約0.25から約2インチの好ましい取出し速度によって機能的被覆がもたらされる。ただし、上述した以外の値も許容可能であり、またはある実施形態ではむしろ望ましく、当業者であれば容易に理解するように、例えば粘性または表面張力に依存する。一実施形態では、電極システムの電気活性面を1回(1層を)浸漬被覆し、真空下にて、20分間50で硬化させる。

#### 【0445】

本明細書では独立の電極ドメインについて説明しているが、いくつかの実施形態では、水性環境でのイオンの十分な輸送をもたらすように(例えば、個別の電極ドメインなしに)、障害ドメイン及び/または酵素ドメイン(電気活性面に隣接するドメイン)に、十分な親水性をもたらすことができる。

#### 【0446】

##### 障害ドメイン(Interference Domain)

いくつかの実施形態では、一般に1つまたは複数の障害物質の流れを制限するポリマードメインを含む、任意の障害ドメイン48が設けられる。いくつかの実施形態では、障害ドメイン48は、電極によって測定される検体、及びアスコルビン酸塩や尿素など含む他の物質を通過させる分子のふるいとして機能する(Shul'ts等による特許文献5参照)。グルコースオキシダーゼをもとにした電気化学的センサのいくつかの既知の障害種には、アセトアミノフェン、アスコルビン酸、ビリルビン、コレステロール、クレアチニン、ドパミン、エフェドリン、イブプロフェン、L-ドパ、メチルドパ、サリチル酸塩、テトラサ

10

20

30

40

50

イクリン、トラザミド、トルブタミド、トリグリセリド、及び尿酸がある。

【0447】

障害ドメイン48のベース材料として使用することのできるいくつかのポリマーの種類には、例えば、ポリウレタン、ペンダントイオン基を有するポリマー、管理された孔のサイズを有するポリマーがある。一実施形態では、障害ドメインは、非膨張性であり低分子重量種の拡散を制限する薄い親水性膜を含む。障害ドメイン48は、過酸化水素など、比較的 low 分子重量の物質に対して透過性であるが、グルコース及びアスコルビン酸を含むより高分子重量の物質の通過は制限する。好ましい実施形態の膜システムに適用することのできる障害種を低減または除去するための他のシステム及び方法は、2004年7月21日に出願された「ELECTRODE SYSTEMS FOR ELECTROCHEMICAL SENSORS」という名称の米国特許出願第10/896,312号、2004年11月16日に出願された「AFFINITY DOMAIN FOR AN ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0176136号明細書、2004年12月7日に出願された「SYSTEMS AND METHODS FOR IMPROVING ELECTROCHEMICAL ANALYTE SENSORS」という名称の米国特許出願公開第2005/0161346号明細書、及び2004年12月3日に出願された「CALIBRATION TECHNIQUES FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0143635号明細書に記載されている。いくつかの代替実施形態では、個別の障害ドメインが含まれない。

10

【0448】

好ましい実施形態では、障害ドメイン48は電極ドメインの上（または個別の電極ドメインが含まれていないときは、電気活性面上に直接）に、約0.05ミクロン以下から約20ミクロン以上、より好ましくは約0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3または3.5から約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または19.5ミクロン、及びより好ましくは約2、2.5または3ミクロンから約3.5、4、4.5または5ミクロンのドメイン厚さで堆積される。より厚い膜も有用であるが、酵素膜から電極への過酸化水素の拡散速度に及ぶ影響がより低いことから、より薄い膜のほうが一般に好ましい。残念なことに、従来使用されている障害ドメインの厚さを薄くすることによって、膜システム処理に変動性を生じることがある。例えば、膜システムに組み込む障害ドメインが多すぎ、または少なすぎる場合、膜の性能に有害な作用を及ぶことがある。

20

30

【0449】

酵素ドメイン (Enzyme Domain)

好ましい実施形態では、膜システムは、障害ドメイン48（または別個の障害部が含まれていないときは電極ドメイン47）より電気活性面から遠位側に置かれて配設された酵素ドメイン49を更に含む。いくつかの実施形態では、酵素ドメインは、（電極ドメインも障害ドメインも含まれないとき）電気活性面上に直接堆積される。好ましい実施形態では、酵素ドメイン49は、以下でより詳細に説明するが、検体及びその共反応物質の反応を触媒する酵素を提供する。好ましくは、酵素ドメインはグルコースオキシダーゼを含むが、例えばガラクトースオキシダーゼまたはウリカーゼオキシダーゼなど、他のオキシダーゼを使用することもできる。

40

【0450】

酵素をもとにした電気化学的グルコースセンサが良好に機能するためには、センサの反応は好ましくは、酵素活性によっても共反応物質濃度によっても制限されない。グルコースオキシダーゼなどの酵素は環境条件であっても時間関数としての非活性化の影響を受けるので、この反応は酵素ドメインを形成する際に補償される。好ましくは、酵素ドメイン49は酵素を含むコロイド性ポリウレタンポリマーの水性分散から構成される。ただし代替実施形態では、酵素ドメインは、一過性虚血の際に過剰酸素を供給するために、例えばシリコンまたはフッ化炭素などの酸素富化材料から構成される。好ましくは、酵素はドメイン内部で固定されている。2004年7月21日に出願された「Oxygen Enhancing M

50

embrane Systems for Implantable Device」という名称の米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 5 4 9 0 9 号明細書を参照されたい。

【 0 4 5 1 】

好ましい実施形態では、酵素ドメイン 4 9 は、阻害ドメイン上に約 0 . 0 5 ミクロン以下から約 2 0 ミクロン以上、より好ましくは約 0 . 0 5、0 . 1、0 . 1 5、0 . 2、0 . 2 5、0 . 3、0 . 3 5、0 . 4、0 . 4 5、0 . 5、1、1 . 5、2、2 . 5、3 または 3 . 5 から約 4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9 または 1 9 . 5 ミクロン、及びより好ましくは約 2、2 . 5 または 3 ミクロンから約 3 . 5、4、4 . 5 または 5 ミクロンのドメイン厚さで堆積される。ただしいくつかの実施形態では、酵素ドメインは、電極ドメイン上または直接電気活性面上に堆積される。好ましくは、酵素ドメイン 4 9 はスプレーまたは浸漬被覆によって堆積される。より好ましくは、酵素ドメインは電極ドメインを酵素ドメイン溶液に浸漬被覆し、ドメインを約 1 5 から約 3 0 分間、約 4 0 から約 5 5 の温度で硬化させることによって形成される（かつ真空下で（例えば 2 0 から 3 0 mm H g）完成させることができる）。室温で酵素ドメインを堆積するために浸漬被覆が使用される実施形態では、毎分約 1 インチから毎分約 3 インチの好ましい挿入速度で、約 0 . 5 分から約 2 分のドウェル時間、及び毎分約 0 . 2 5 インチから毎分約 2 インチの好ましい取出し速度によって機能的被覆がもたらされる。ただし、上述した以外の値も許容可能であり、またはある実施形態ではむしろ望ましく、当業者であれば容易に理解するように、例えば粘性または表面張力に依存する。一実施形態では、酵素ドメイン 4 9 を、被覆溶液に 2 回浸漬被覆し（すなわち 2 層を形成し）、真空下にて、2 0 分間 5 0 で硬化させることによって形成する。ただし、いくつかの実施形態では、酵素ドメインを、1 つまたは複数の層を所定の被覆溶液濃度、挿入速度、ドウェル時間、取出し速度、及び / または所望の厚さで浸漬被覆及び / またはスプレー被覆によって形成することもできる。

【 0 4 5 2 】

抵抗ドメイン

好ましい実施形態では、膜システムは電気活性面から酵素ドメイン 4 9 より遠位側に配設された抵抗ドメイン 5 0 を含む。以下の説明はグルコースセンサの抵抗ドメインを対象とするが、抵抗ドメインは他の検体及び共反応物質用にも修正することができる。

【 0 4 5 3 】

血中酸素量に対するグルコースのモル過剰が存在する。すなわち、細胞外液の全遊離酸素分子には、一般に 1 0 0 を超えるグルコース分子が存在する（Updike 等による非特許文献 3 参照）。ただし、共反応物質として酸素を使用する、固定された酵素をもとにしたグルコースセンサは、センサが酸素濃度の変化にせずグルコース濃度の変化に線形状で反応するように、好ましくは過剰速度制限せずに酸素を供給する。特に、グルコースモニタリング反応が酸素制限であるとき、グルコースの最小濃度を超えると線形性は得られない。グルコース及び酸素のフラックスを制御するために半透過性膜を酵素ドメイン上に置かずに、約 4 0 m g / d L までのグルコース濃度でのみ、グルコース値に対する線形反応が得られる。ただし、臨床設定では、グルコース値に対する線形反応は少なくとも約 4 0 0 m g / d L までが望ましい。

【 0 4 5 4 】

抵抗ドメイン 5 0 は、下層の酵素ドメイン 4 9 への酸素及びグルコースのフラックスを制御する半透過性膜を含み、好ましくは酸素を過剰速度制限せずに提供する。その結果、グルコース測定の線形性の上限が、抵抗ドメインなしで得られるものより、更に高値へと延長される。一実施形態では、抵抗ドメイン 5 0 は、約 5 0 : 1 以下から約 4 0 0 : 1 以上、好ましくは約 2 0 0 : 1 の酸素対グルコースの半透過率を示す。その結果、1 次元の反応物質の拡散は、皮下マトリックスにおいてすべての合理的なグルコース及び酸素濃度での過剰酸素を明らかにするのに十分となる（Rhodes 等による非特許文献 4 参照）。

【 0 4 5 5 】

代替実施形態では、酵素ドメイン 4 9 への酸素の供給 / 輸送を強化するために、高酸素



溶解性ドメイン（例えば、シリコンまたはフッ化炭素をもとにした材料またはドメイン）を使用することによって、過剰酸素を提供するためにより低い酸素対グルコース比率で十分とすることができる。酵素により多くの酸素が供給されると、酸素過剰速度制限をせずに酵素により多くのグルコースを供給することもできる。代替実施形態では、抵抗ドメインは、2003年10月28日に出願された「SILICONE COMPOSITION FOR BIOCOMPATIBLE MEMBRANE」という名称の米国特許出願公開第2005/0090607号明細書に記載されているように、シリコン化合物から形成される。

【0456】

好ましい実施形態では、抵抗ドメイン50は、グルコース及び酸素の検体センサへの拡散を制御するために、親水性及び疎水性領域を備えたポリウレタン膜を含み、膜は市販の材料から簡単かつ再生産可能に製造される。適切な疎水性ポリマー成分は、ポリウレタンまたはポリエーテルウレタンウレアである。ポリウレタンはジイソシアネートと二機能性ヒドロキシ含有材料の凝縮反応によって生成されるポリマーである。ポリウレタンウレアはジイソシアネートと二機能性アミノ含有材料の凝縮反応によって生成されるポリマーである。好ましいジイソシアネートは、約4から約8メチレン単位を含む脂肪族ジイソシアネートを含む。脂環式部分を含むジイソシアネートもまた、好ましい実施形態の膜のポリマー及びコポリマー部品の作製に有用である。抵抗ドメインの疎水性マトリックスの基部を形成する材料は、センサデバイスの膜としての使用に適切であると当技術分野で知られており、例えば酸素分子を検査下で試料から活性酵素または電気化学的電極に到達させるために膜を通過させることができるなど、関連化合物を通過させることのできる十分な透過性を有するものとして使用される材料の例には、ビニルポリマー、ポリエーテル、ポリエステル、ポリアミド、ポリシロキサンやポリカーボシロキサンなどの無機ポリマー、セルロースやタンパク質ベースの材料などの天然ポリマー、それらの混合物または組合せがある。

【0457】

好ましい実施形態では、親水性ポリマー成分はポリエチレンオキシドである。例えば、1つの有用な疎水性親水性コポリマー成分は約20%の親水性ポリエチレンオキシドを含むポリウレタンポリマーである。コポリマーのポリエチレンオキシド部分は、コポリマーの疎水性部分及び疎水性ポリマー成分から分離するように熱力学的に作動される。最終混合を形成するために使用されるコポリマーの20%ポリエチレンオキシドベースの軟質部分は、膜の水選択性及びその後のグルコース透過性に影響する。

【0458】

好ましい実施形態では、抵抗ドメイン50は、酵素ドメイン49上に約0.05ミクロン以下から約20ミクロン以上、より好ましくは約0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3または3.5から約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または19.5ミクロン、及びより好ましくは約2、2.5または3ミクロンから約3.5、4、4.5または5ミクロンのドメイン厚さを得るように堆積される。好ましくは、抵抗ドメインはスプレー被覆または浸漬被覆によって酵素ドメイン上に堆積される。ある実施形態では、スプレー被覆は好ましい堆積方法である。スプレー過程では溶液を霧化及び飛沫化し、従って下層ドメイン上に材料沈降を被覆する前に溶媒のほとんどまたはすべては蒸発し、それにより溶媒と酵素の接触を最小限に抑える。好ましい実施形態に記載されているように、抵抗ドメインをスプレー被覆することの別の利点には、アルコールピニン酸塩を実質的に阻止しまたはそれに抵抗する膜システム（過酸化酸素測定グルコースセンサの既知の電気化学的阻害物質）の形成がある。理論によって拘束されるものではないが、好ましい実施形態で述べたように抵抗ドメインを堆積するプロセスの際、アスコルビン酸塩が実質的に透過しないことを特徴とする構造的形態が形成される。

【0459】

好ましい実施形態では、抵抗ドメイン50は約1重量パーセントから約5重量パーセン

10

20

30

40

50

トポリマー及び約95重量パーセントから約99重量パーセント溶媒の溶液をスプレー被覆することによって、酵素ドメイン49上に堆積される。溶媒を含む、抵抗ドメイン材料の溶液を酵素ドメイン上にスプレーする際、下層の酵素ドメイン49の酵素を非活性化することのある、スプレー溶液中の溶媒の酵素との接触を軽減または実質的に低減することが望ましい。テトロヒドロフラン（THF）はスプレー後に酵素ドメインの酵素に最低限または無視できる程度に影響する1つの溶媒である。当業者には容易に理解されるように、他の溶媒もまた使用に適切とすることができる。

#### 【0460】

様々なスプレーまたは堆積方法を使用することができるが、抵抗ドメイン材料をスプレーし、センサを少なくとも1回180°回転させることによって、抵抗ドメインによる十分な適用範囲をもたらすことができる。抵抗ドメイン材料をスプレーし、センサを少なくとも2回120°回転させることによって、より大きな適用範囲（360°の1層）がもたらされ、それにより、上記でより詳しく述べたように、グルコースに対する抵抗性が確実になる。

10

#### 【0461】

好ましい実施形態では、抵抗ドメイン50をスプレー被覆し、その後約40 から約60 の温度で約15分から約90分間、硬化させる（かつ、真空下で（例えば20から30 mmHg）完成させることができる）。約90分までまたはそれ以上の硬化時間は、抵抗ドメインの乾燥を確実に完成させるために有利である。理論によって拘束されるものではないが、抵抗ドメインを完全に乾燥させることによってグルコースセンサ信号の感度の安定化を助けると考えられている。これにより時間の経過に伴う信号感度のドリフトが低減され、完全に乾燥させることによって低酸素環境でのグルコースセンサ信号の性能を安定させると考えられている。

20

#### 【0462】

一実施形態では、抵抗ドメイン50は、少なくとも6層をスプレー被覆し（すなわち、360°を適用範囲とする少なくとも6層のためにセンサを17回120°ずつ回転させ）、真空下にて、60分間50 で硬化させることによって形成される。ただし、抵抗ドメインを、溶液の濃度、挿入速度、ドウェル時間、取出し速度、及び/または最終的な膜の所望の厚さに応じて、1つまたは複数の層を浸漬被覆またはスプレー被覆することによって形成することもできる。

30

#### 【0463】

有利には、電極ドメイン47及び/または阻害ドメイン48、酵素ドメイン49、及び抵抗ドメイン50を含む、好ましい実施形態の膜システムを備えたセンサは、約40から約400 mg/dLのグルコース値の増加に対する安定的な信号反応、及び低酸素値であっても（例えば約0.6 mg/LのO<sub>2</sub>）持続する機能（少なくとも90%信号強度）をもたらす。理論によって拘束されるものではないが、従来技術のセンサに比べて非常に低い酸素濃度で酸素限度が見られるように、抵抗ドメインは十分な抵抗をもたらし、または酵素ドメインは十分な酵素をもたらすと考えられている。

#### 【0464】

好ましい実施形態では、ピコアンペアレベルの電流のセンサ信号が好ましく、本明細書でより詳細に説明されている。ただし、ピコアンペアレベルの電流の信号を生成する能力は、電子回路設計（例えば、A/D変換器、ビット解像度等）、膜システム（例えば、検体が抵抗ドメインを通る透過性、酵素濃度、及び/または電極で電気化学的反応に利用可能な電解質）、及び作用電極の露出表面積を含む要因の組合せによって依存することができる。例えば、電子回路の設計、膜システム、及び/または作用電極の露出電気活性表面積に応じて、抵抗ドメインを検体に対する抵抗をより高くまたはより低く設計することができる。

40

#### 【0465】

従って、好ましい実施形態では、膜システムは約1 pA/mg/dLから約100 pA/mg/dL、好ましくは約5 pA/mg/dLから約25 pA/mg/dL、より好ま

50

しくは約4 pA / mg / dLから約7 pA / mg / dLの感度で設計される。特定の理論によって拘束されるものではないが、好ましい範囲の感度で設計された膜システムによって、低検体及び/または低酸素条件で検体信号を測定することが可能であると考えられている。すなわち、従来の検体センサでは、低検体範囲では検体のセンサに対する利用可能性がより低いために測定精度の低下が見られ、及び/または高検体範囲では測定しようとする検体量と反応するのに必要な酸素が不十分なために信号雑音の増加が見られた。理論によって拘束されるものではないが、好ましい実施形態の膜システムは、電子回路設計及び露出される電気化学的反応表面積の設計と併せて、ピコアンペアレベルの検体の測定を支持し、従来技術では見られない低及び高検体範囲の双方での解像度及び精度の値の向上が可能であると考えられている。

10

#### 【0466】

##### ムタロターゼ酵素 (Mutarotase Enzyme)

いくつかの実施形態では、D-グルコースを D-グルコースに変換する酵素であるムタロターゼが、膜システムに組み込まれる。ムタロターゼを酵素ドメインに組み込み、及び/または膜システムの別のドメインに組み込むことができる。一般にグルコースは、溶液及び血液または細胞間液内で互いに平衡である2つの個別の異性体、及び で存在する。平衡状態で、 は約35.5%の相対濃度で存在し、 は約64.5%の相対濃度で存在する (Okuda等による非特許文献5参照)。グルコースセンサでグルコースとの反応に使用される一般的な酵素であるグルコースオキシダーゼは、 D-グルコースと反応し、 D-グルコースとは反応しない。 D-グルコース異性体のみがグルコースオキシダーゼと反応するので、 D-グルコースと D-グルコースの間の平衡の変化に反応してグルコースセンサで誤った読取りが起きることがある。カルシウムなどの多くの化合物が D-グルコースと D-グルコースの平衡の変化に影響することがある。例えば、Banaugh等による特許文献6に記載されているように、D-グルコースに変旋光の加速作用を与える化合物には、ヒスチジン、アスパラギン酸、イミダゾル、グルタミン酸、 ヒドロキシルピリジン、及びリン酸塩がある。

20

#### 【0467】

従って、 D-グルコースと D-グルコースの平衡の変化によって、グルコースオキシダーゼに基づいたグルコースセンサが高くまたは低く誤ることがある。平衡の変化によりセンサの読取りが誤って高くまたは低くなることに関連するリスクを克服するために、好ましい実施形態のセンサを、 D-グルコースから D-グルコースへ変換するムタロターゼ酵素を組み込むことによって、 D-グルコース及び D-グルコースを含む患者の全グルコースを測定するように構成することができる。

30

#### 【0468】

本明細書に記載されているいくつかの実施形態のセンサは、1つまたは複数の障害物質を阻止または減少するために任意の障害ドメインを含むが、電極ドメイン47、酵素ドメイン48、及び抵抗ドメイン49を含む、好ましい実施形態の膜システムを備えるセンサは、追加の障害ドメインなしにアスコルビン酸塩を阻止することが示されている。すなわち、電極ドメイン47、酵素ドメイン48、及び抵抗ドメイン49を含む好ましい実施形態の膜システムは、生理学的に許容可能な範囲でアスコルビン酸塩に実質的に反応しないことが示されている。理論によって拘束されるものではないが、本明細書に記載されているように、スプレー被覆によって抵抗ドメインの堆積をスプレーする処理過程によって、アスコルビン酸塩に実質的に抵抗する構造的形態が形成されると考えられている。

40

#### 【0469】

##### 障害部のない膜システム (Interference-free Membrane Systems)

一般に、適切な溶媒及び/または堆積方法を、障害物質が実質的に透過しないようになっている1つまたは複数の移行ドメインを形成する膜システムの1つまたは複数のドメインに選択することができる。従って、個別または堆積された障害ドメインを備えていない、障害物質に反応しないセンサを製造することができる。理論によって拘束されるものではないが、多層膜システムを簡略化し、多層製造過程をより堅固にし、且つ堆積されたミ

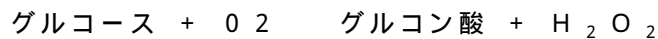
50

クローン薄さの障害ドメインの厚さ及び関連する酸素及びグルコース感度によって生じる変動を低減することができると考えられている。更に、一般に過酸化水素の拡散を阻止する任意のポリマーベースの障害ドメインが排除され、それにより膜システムを貫通する過酸化水素の量が増える。

【0470】

#### 酸素導管

上述のように、ある種のセンサは、患者の体液を通過させ、体液内の検体（例えばグルコース）が共反応物質（例えば酸素）の存在下で反応して生成物を生成する膜システム内の酵素に依存する。次いで電気化学的方法を使用して生成物を測定し、電極システムの出力が検体の測定値として機能する。例えば、センサがグルコースオキシダーゼベースのグルコースセンサであるとき、作用電極で測定される種は $H_2O_2$ である。酵素であるグルコースオキシダーゼは、以下の反応に従って酸素及びグルコースの過酸化水素及びグルコン酸への変換を触媒する。



【0471】

ここで反応した各グルコース分子には生成物である $H_2O_2$ が比例的に変化するので、 $H_2O_2$ の変化を監視してグルコース濃度を判断することができる。作用電極による $H_2O_2$ の酸化は、例えば対電極での環境酸素の還元、酵素により生成される $H_2O_2$ 、及び他の還元可能な種によって均衡を保つ。非特許文献6を参照されたい。

【0472】

生体内では、グルコース濃度は一般に酸素濃度の約100倍以上である。従って酸素は電気化学的反応における限定反応物質であり、センサに供給される酸素が不十分であると、センサはグルコース濃度を正確に測定することが不可能である。従って、センサ機能の低下または不正確さは、酵素及び/または電気活性面への酸素の有用性の問題による結果であると考えられている。

【0473】

従って、代替実施形態では、酵素に対する酸素の有用性を増加させるように、センサの生体外部分からセンサの生体内部分へ延びる酸素導管（例えば、シリコンまたはフッ化化合物から形成される高酸素溶解性ドメイン）が設けられる。酸素導管は被覆（絶縁）材料の一部として形成することができ、またはセンサを形成するワイヤのアセンブリと関連する別個の導管とすることができる。

【0474】

#### 多孔性バイオインターフェース材料 (Porous Biointerface Materials)

代替実施形態では、遠位部分42はその一部分上に配設された多孔性材料を含み、これはセンサに対する患者の組織の反応を修正する。いくつかの実施形態では、センサを取り囲む多孔性材料は、細胞のセンサへの移動及びセンサが生体内環境に直接露出されると細胞の侵襲によって生じるであろう関連の劣化を遅延または減少させることによって、短期間にセンサの性能及び寿命を有利に強化及び延長する。あるいは、多孔性材料は、長期間の多孔性材料への細胞の内方成長によってセンサの安定化をもたらすことができる。適切な多孔性材料には、シリコン、ポリテトラフルオロエチレン、延伸ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン-コ-テトラフルオロエチレン、ポリオレフィン、ポリエステル、ポリカーボネート、生体安定性ポリテトラフルオロエチレン、ホモポリマー、コポリマー、ポリウレタンのターポリマー、ポリプロピレン (PP)、ポリ塩化ビニル (PVC)、フッ化ポリビニリデン (PVDF)、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリブチレンテレフタレート (PBT)、ポリメチルメタクリレート (PMMA)、ポリエーテルエーテルケトン (PEEK)、ポリアミド、ポリウレタン、セルロースポリマー、ポリスルホン及び、例えば二元ブロック、三元ブロック、交互、ランダム及びグラフトコポリマーなど、そのブロックコポリマー、並びに金属、セラミック、セルロース、ヒドロゲルポリマー、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート、pHEMA)、ヒドロキシエチルメタクリレート、(HEMA)、ポリアクリロニトリル-ポリ塩化ビニル (PAN-PVC)

、高密度ポリエチレン、アクリルコポリマー、ナイロン、ポリビニルジフロリド、ポリアンヒドリド、ポリ(1-リシン)、ポリ(L-乳酸)、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシアペプチド、アルミナ、ジルコニア、カーボンファイバー、アルミニウム、リン酸カルシウム、チタン、チタン合金、ニチノール、ステンレス鋼、及びCoCr合金等があり、2004年5月10日に出願された「BIOINTERFACE MEMBRANES INCORPORATING BIOACTIVE AGENTS」という名称の米国特許出願公開第2005/0031689号明細書、及び2003年8月22日に出願された「POROUS MEMBRANES FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES」という名称の米国特許出願公開第2005/0112169号明細書に記載されている。

#### 【0475】

いくつかの実施形態では、センサを取り囲む多孔性材料は短期間(例えば1から14日間)の独自の利点をもたらす、それを使用してセンサの性能及び寿命を強化及び延長することができる。ただし、そのような材料は長期間(例えば14日間より長期)の利点をもたらすこともできる。特に、センサの生体内部分(センサの患者の組織内部に埋め込まれる部分)は、(一部または全部が)多孔性材料内に入れられている。多孔性材料は、(例えば、センサの周囲に多孔性材料を覆うことによって、またはセンサを受けるサイズ多孔性材料の一部分の中にセンサを挿入することによって)センサの周囲を覆うことができる。あるいは、(例えば、ポリマーを直接電気スピニングすることによって)センサ上に多孔性材料を配設することもできる。更に別の代替実施形態では、多孔性生体材料の選択された部分にセンサを挿入する。当業者には容易に理解されるように、多孔性材料を備えたセンサの生体内部分を包囲する他の方法もまた使用することができる。

#### 【0476】

センサを取り囲む多孔性材料は、細胞のセンサへの移動及びセンサが生体内環境に直接露出されると細胞の侵襲によって生じるであろう関連の劣化を、有利に遅延または減少させる。すなわち、多孔性材料は、細胞のセンサへの移動をより困難に、従ってより遅くする(短期的利点をもたらす)隔壁を提供する。これにより、短期的センサで時間とともに一般に観察される感度損失が減少または遅延されると考えられている。

#### 【0477】

多孔性材料が多孔性シリコンなどの高酸素溶解性材料である実施形態では、高酸素溶解性の多孔性材料は、センサの生体内部分42の一部または全体を取り囲む。高酸素溶解性材料は、一過性虚血中に局所的な酸素の不足を補償するように使用することのできる酸素の高い有用性を力学的に維持する材料(例えばシリコン及びフッ化カーボンなど)である。従来センサによって一般的に見られるいくつかの信号雑音は、酸素不足に起因する場合があると考えられている。例示的な一実施形態では、多孔性シリコンがセンサを取り囲み、それによりセンサの局所的な(近位側)酸素濃度を効果的に増加させる。従って、本実施形態で達成されるセンサの近位側で酸素の利用性が増加することによって、センサに対してグルコースを上回る酸素の超過がもたらされ、それにより酸素限定反応の可能性が減少する。従って、センサの生体内部分を取り囲む高酸素溶解性材料(例えば、多孔性シリコン)を設けることによって、酸素の利用性の増加、信号雑音の減少、長寿命、及び最終的にセンサ性能の強化を達成できると考えられている。

#### 【0478】

##### 生物活性剤

いくつかの代替実施形態では、米国特許出願公開第2005/0031689号明細書に記載されているように、上述の多孔性材料及び/または膜システムに生物活性剤が組み込まれ、感知領域に近接する環境へと拡散される。それに加えてまたはその代わりに、出口部位または埋め込み部位に局所的に生物活性剤を投与することができる。適切な生物活性剤は、例えば抗炎症剤、抗感染剤、麻酔剤、炎症剤、成長因子、免疫抑制剤、抗血小板剤、抗凝固剤、抗増殖剤、ACE阻害剤、細胞毒性剤、抗閉鎖細胞化合物、血管新生化合物、アンチセンス分子、またはそれらの混合物など、センサへの患者の組織反応を修正するものであり、米国特許出願公開第2005/0031689号明細書により詳細に記載

10

20

30

40

50

されている。

【0479】

センサの短期（例えば約1から14日間）寿命または性能を強化するように多孔性材料が設計されている実施形態では、多孔性材料の孔内部で組織の内方成長が実質的に起きないことを確実にするように適切な生物活性剤を選択することができる。すなわち、抗炎症剤（例えばデキサメタゾン）など、組織を修正する生物活性剤を提供することによって、多孔性材料の孔を通過する十分なグルコース輸送を維持して、安定的な感度を維持するために、少なくとも短期間、組織の内方成長を実質的に阻止することができる。

【0480】

センサの長期間（例えば約1日から1年以上）寿命または性能を強化するように多孔性材料が設計されている実施形態では、閉鎖細胞を形成せずに組織の内方成長を促進するように、例えば血管新生化合物または抗閉鎖細胞化合物など、適切な生物活性剤を選択することができる。

10

【0481】

いくつかの代替実施形態では、センサの生体内部分は多孔性を備えて設計され、例えばセンサワイヤがメッシュ、緩い螺旋構成（すなわち、ワイヤ間にスペースがある）、または微小加工された孔を備える構成に構成される設計である。センサの生体内部分への及び/またはそれを通る組織の内方成長によってセンサの安定性が増加し、及び/または患者のセンサの許容性を向上させることから、センサの多孔性は患者のセンサへの組織反応を修正し、それによりセンサの生体内の寿命が延びる。

20

【0482】

いくつかの代替実施形態では、センサは、連続リールツール過程を使用して一部または全部を製造し、1つまたは複数の製造ステップが自動化される。そのような実施形態では、製造過程は実質的に手動による取付け及び固定ステップを必要とせず、人間が介入する必要がほとんどない。電極、絶縁体、及び膜システムを含む、好ましい実施形態の複数のセンサを使用する過程は、半自動化または自動化過程で連続的に製造される。

【0483】

一実施形態では、複数の撚り合わせた対がコイル内部に連続的に形成され、作用電極が絶縁体材料で被覆され、その周りに複数の基準電極が巻き付けられている。好ましくは複数の撚り合わせた対にインデックスが付けられ、1つのステーションから次へと順次移動され、それにより好ましい実施形態に従って膜システムが連続的に堆積される。好ましくは、コイルが連続しており、電極の巻付け、絶縁体の取付け、膜の被覆過程を含む、センサの製造過程全体を通してそのままに維持される。膜システムを乾燥させた後、それぞれの個別のセンサを連続したコイルから切断する。

30

【0484】

センサを製造するための連続的なリールツール過程は、搬送ステップを排除することによって、搬送によりセンサを損傷する可能性をなくし、製品が故障したときに隔離することによって、より早い問題解決を行うことにより、製造をより迅速にする。更に、他の場合には必要とされるステップ（例えば手動製造過程）が排除されるので、過程を容易に実行することができる。最終的に、制御された環境内での一貫性のある過程により、製品の

40

【0485】

1つの代替実施形態では、センサを形成するための物理的蒸着を利用する連続的な製造過程が企図されている。物理蒸着を使用して、電極上に1つまたは複数の絶縁層を被覆することができ、更にその上に膜システムを堆積することができる。理論によって拘束されるものではないが、好ましい実施形態のセンサの一部または全部を形成するために物理的蒸着を実施することによって、製造の簡略化、堆積の一貫性、及び全体的な再生産性の増加を達成することができる。

【0486】

アプリケーションータ (Applicator)

50

図 6 は、センサ及び針の挿入を可能にする部品を示す、アプリケーションの分解側面図である。この実施形態では、アプリケーション 12 は、アプリケーション部品を位置合わせしガイドする際の補助となるアプリケーション本体 18 を含む。好ましくは、アプリケーション本体 18 は、取付けユニット 14 及びアプリケーション本体キャップ 62 と対合的に係合し、アプリケーション部品間の適切な関係（例えば係止など）を可能にする、アプリケーション本体基部 60 を含む。

#### 【0487】

導管サブアセンブリ 20 は導管キャリア 64 及び導管 66 を含む。いくつかの実施形態では、導管はカニューレである。導管キャリア 64 はアプリケーション本体 18 に沿って摺動し、挿入及びその後の引抜きの際、導管 66 の適切な相対位置を維持する。例えば、センサの挿入前及び挿入中、針を簡単に挿入して通過させることを可能にする開口を維持するように、導管 66 は端子サブアセンブリ 26 を通って延びる。センサの引抜き中、導管サブアセンブリ 20 が引き戻され、針及び関連の可動部品がアプリケーション 12 内に引き戻され係合する（図 7C 及び 7D 参照）。

#### 【0488】

針キャリア 70 及び針 72 を含む針サブアセンブリ 68 が設けられている。針キャリア 70 は他のアプリケーション部品と協働し、針 72 を拡張位置と戻り位置の間で搬送する。針はセンサ 32 を包含する適切なサイズとすることができ、それを患者の体内に挿入する際に補助となる。患者に快適な挿入を行うために、好ましいサイズは約 32 ゲージ以下から約 18 ゲージ以上、より好ましくは約 28 ゲージ以下から約 25 ゲージ以上を含む。針の内径について述べると、約 0.006 インチから約 0.023 インチが好ましく、0.013 インチが最も好ましい。針キャリア 70 は導管キャリア 64 と係合するように構成されており、また針 72 は導管 66 内部に摺動的にネストされるように構成されており、端子サブアセンブリ 26 を通して針を簡単にガイド挿入（及び引抜き）することが可能である。

#### 【0489】

プッシュロッドキャリア 76 及びプッシュロッド 78 を含むプッシュロッドサブアセンブリ 74 が設けられている。プッシュロッドキャリア 76 は、センサを適正に患者の皮膚に挿入することを確保するために他のアプリケーション部品と協働し、すなわちプッシュロッドキャリア 76 はプッシュロッド 78 を拡張位置と戻り位置の間で搬送する。本実施形態では、プッシュロッド 78 は針 72 内部に摺動的にネストされるように構成されており、針を引き戻すと、センサ 32 を針 72 から押し出す（解除する）ことが可能であり、このことを図 7A から 7D を参照してより詳細に説明する。いくつかの実施形態では、センサを干渉によって針内部に維持するために、センサ内への、またはセンサでのわずかな屈曲またはうねり形状が設計されている。理論によって拘束されるものではないが、針内でのセンサのわずかな摩擦嵌合によって、針を後退させる際のセンサの動きが最小限に抑えられ、針を後退させる前にセンサが針内部に維持されると考えられている。

#### 【0490】

プランジャ 80 及びプランジャキャップ 82 を含むプランジャサブアセンブリ 22 が設けられている。プランジャサブアセンブリ 22 は他のアプリケーション部品と協働し、アプリケーション部品の適切な挿入及びその後の引抜きを確実にする。本実施形態では、図 7C を参照してより詳細に述べるが、プランジャ 80 は引抜きの際、センサが延びたままで（すなわち、患者の体内に）維持されることを確実にするように、プッシュロッドに係合するように構成されている。

#### 【0491】

##### センサ挿入 (Sensor Insertion)

図 7A から 7D は、アプリケーション部品及びそれらの協働関係をセンサ挿入の様々な段階で示す、概略的な側面断面図である。図 7A は、センサ挿入前の装填された針及びセンサを示す。図 7B は、センサ挿入後の針及びセンサを示す。図 7C は針引抜き中のセンサ及び針を示す。図 7D は、針引抜き後に端子サブアセンブリ内部に残されたセンサを示す。

本明細書で説明される実施形態は、様々な部品の手動による挿入及び/または引抜きを示唆するが、1つまたは複数の段階の自動化もまた、使用することができる。例えば、センサ、針、または他の協働的なアプリケーション部品の自動挿入及び/または引抜きを開始することのできる、ばね式機構を導入することができる。

【0492】

図7Aを参照すると、導管66内部に配設された針72内部に配設されたセンサ32が示されている。この実施形態では、導管66は、端子サブアセンブリ26及び/または端子28内部の開口を維持するように設けられており、針72の挿入及び引抜き中に、針72と端子サブアセンブリ26及び/または端子28の間の摩擦を最小限に抑えることが可能である。ただし、導管は任意の部品であり、端子サブアセンブリ26及び/または端子28がエラストマーまたは比較的高い摩擦係数を有する他の材料から形成されているいくつかの実施形態では有利とすることができ、端子サブアセンブリ26及び/または端子28が比較的低い摩擦係数を有する材料（例えば、硬質プラスチックまたは金属）から形成されている他の実施形態では省略することができる。導管等は、例えばエラストマー等の弛緩特性によって、端子サブアセンブリ26及び/または端子28がセンサ32を摩擦的に保持するように設計された材料から形成されている実施形態では、好ましいとすることができる（図7D参照）。これらの実施形態では、導管は、端子を通して針を簡単に挿入でき、その後、針を後退させると端子をセンサ32に摩擦的に保持することができるように設けられている。端子28内または上でのセンサの安定化は、以下で図7Dを参照してより詳細に説明される。図7Aは初期の装填構成として端子サブアセンブリ内に挿入された針及びセンサを示すが、代替実施形態は、センサ挿入前に導管66及び/または端子28を通して針を装填するステップを企図している。

【0493】

図7Bを参照すると、センサ32及び針72が拡張位置で示されている。この段階では、プッシュロッド78は、例えば図6に示すプランジャ等を押圧することによって、前方位置に押し付けられている。プランジャ22（図6）は、センサ32及び針72がともに前方位置へと延びることを確実にするために、他のアプリケーション部品と協働するように設計されている（図参照）。すなわち、プッシュロッド78は、センサ32が同時に針72内部での前方位置を維持することを確実にするために、他のアプリケーション部品と協働するように設計されている。

【0494】

図7Cを参照すると、引抜き過程の針72が示されている。この段階では、プッシュロッド78は、針72が実質的に完全に端子28から引き抜かれるまでセンサ32を拡張（前方）位置に維持するために、拡張（前方）位置に保持されている。同時に、協働するアプリケーション部品が、（手動または自動の）引き動作によって、針72及び導管66を後向きに引き戻す。好ましい実施形態では、導管キャリア64（図6）が協働するアプリケーション部品に係合しており、導管キャリアに後向き（引抜き）動作を加えることによって、プッシュロッド78を（最初に）後退させることなく、針72及び導管66が引き抜かれる。代替実施形態では、プッシュロッド78を省略することができ、針をセンサの別の部分で移動させる間、センサの一部と接触するカム、エラストマー等によってセンサ32を前方位置に保持することができる。針引抜き中にセンサとの接触を維持するために、1つまたは複数のスロットを針に切り込むことができる。

【0495】

図7Dを参照すると、針72、導管66、及びプッシュロッド78がすべて端子サブアセンブリ26から引き抜かれており、その中に配設されたセンサ32が残されている。針72が端子28及び/または端子サブアセンブリ26から実質的に取り除かれたとき、プッシュロッド78が針72及び導管66に沿って引き抜かれるように、協働するアプリケーション部品が設計されている。例えば図8D及び9Aを参照して、本明細書により詳細に記載されているように、次いでアプリケーション12を端子28から（手動または自動で）解除することができる。

10

20

30

40

50



## 【 0 4 9 6 】

好ましい実施形態は一般に、センサ 3 2 を取付けユニット 1 4 内部に保持する保持力を確実にし、センサ 3 2 と関連する端子 2 8 の安定的な電気接続を確実にするように、エラストマー端子を備えて設計される。図示された実施形態及び関連する文章は、センサ 3 2 が摩擦嵌合を形成するように端子 2 8 を通って延びると述べているが、様々な代替案が企図されている。1つの代替実施形態では、センサが（端子の間ではなく）端子に近接して配設されるように設計されている。端子は、例えば金属端子、カンチレバーフィンガー、ポゴピン等、様々な既知の構成に作製することができ、針引抜き後にセンサを押圧する構成である。

## 【 0 4 9 7 】

図示された実施形態は同軸の端子 2 8 を備えて設計されている。すなわち、端子 2 8 はセンサ 3 2 の遠位部分 4 2 に軸方向に沿って、作用及び基準電極 4 4、4 6 と接触するように構成されている（図 5 A 参照）。図 5 A に示すように、作用電極 4 4 は基準電極 4 6 より更に延びており、電極 4 4、4 6 がセンサの遠位部分に沿って離間した位置で端子 2 8 と同軸に接続することができる（図 9 B 及び 1 0 B も参照）。図示された実施形態は同軸設計を使用しているが、好ましい実施形態の範囲内には他の設計も企図されている。例えば、基準電極はセンサの遠位部分で作用電極に実質的に近接して（ただし離間して）配置することができる。このように、端子 2 8 はセンサの軸に沿って同軸ではなく隣り合わせに設計することもできる。

## 【 0 4 9 8 】

図 8 A は安全ラッチ機構 8 4 を含む一実施形態における、アプリケーション及び取付けユニットの斜視図である。安全ラッチ機構 8 4 は、安全ラッチ機構を解除する前に不注意で押さないように、静止位置にプランジャサブアセンブリ 2 2 をロックするように構成されている。この実施形態では、センサシステム 1 0 は好ましくはこのロックされた構成で梱包（例えば出荷）されており、安全ラッチ機構 8 4 は、センサ 3 2 が早期に挿入（例えば不注意で解除）されないようにプランジャサブアセンブリ 2 2 をその拡張位置に保持する。安全ラッチ機構 8 4 は、矢印の方向で示す引き力（図 8 A 参照）がプランジャサブアセンブリ上の安全ラッチ機構のロックを解除し、それによりセンサの挿入を可能にするように構成されている。プランジャサブアセンブリをロックする 1 つの安全ラッチ機構が図示され説明されているが、当業者であれば容易に理解でき、且つ好ましい実施形態の範囲内とされるように、センサを早期に解除されないようにロックする（すなわち、安全ラッチ機構の解除前にセンサをロックする）様々な安全ラッチ機構の構成が企図されている。

## 【 0 4 9 9 】

図 8 A は、センサシステムのある種の代替実施形態に含まれるフォースロック機構 8 6 を更に示し、フォースロック機構 8 6 は、電子機器ユニット 1 6 と取付けユニット 1 4 の間の適切な対合を確実にするように構成されている（例えば、図 1 2 A 参照）。本明細書でより詳しく説明されているように、取付けユニットと電子機器ユニットの間に封止が形成される実施形態では、封止が十分に形成されることを確実にするために適切な力が必要になることがあり、いくつかの状況では、電子機器ユニットが取付けユニットに適正に対合（例えば、スナップ嵌めまたは封止的対合）されたことを確実にすることが有利となることがある。従って、アプリケーション 1 2 を（センサ挿入後に）取付けユニット 1 4 から解除し、且つ電子機器ユニット 1 6 を取付けユニット 1 4 内に挿入した後、ユーザはフォースロック機構 8 6 によってそれらの間の適正な対合及び/または封止を確実にすることができる。実行の際は、ユーザはフォースロック機構を駆動させ、図 8 A に示す円形タブ上に引き上げることによって電子機器ユニット 1 6 に力がかかるようにする。電子機器ユニットと取付けユニットの間に固定及び/または封止嵌合をもたらすための 1 つのシステム及び 1 つの方法が図示されているが、電子機器ユニットと取付けユニット（ハウジング）の間に固定及び/または封止嵌合をもたらすための様々なシステム及び方法を使用する様々な他のフォースロック機構を使用することができる。

## 【 0 5 0 0 】

図 8 B から 8 D は、センサ挿入の様々な段階を示す一実施形態でのアプリケーション及び取付けユニットの側面図である。図 8 B は、センサ挿入前に取付けユニットに対合的に係合するアプリケーションの側面図である。図 8 C は、プランジャサブアセンブリが押し込まれた後の取付けユニット及びアプリケーションの側面図であり、針及びセンサが取付けユニットから（すなわち、患者の皮膚を通過して）延びている。図 8 D は、導管サブアセンブリが引き戻された後の取付けユニット及びアプリケーションの側面図であり、針がアプリケーション内に引き戻されている。図面及び関連の文章はアプリケーションが手動挿入及び／または引抜き用に設計されている実施形態を説明しているが、例えばばね式部品などを使用して、センサ／針の自動挿入及び／または引抜きを代替的に使用することもできる。

#### 【 0 5 0 1 】

好ましい実施形態は、1回の押し引き動作でセンサを簡単に挿入し、その後針を後退させるためのシステム及び方法を有利に提供する。アプリケーションの機械的ラッチシステムのおかげで、プランジャキャップ 8 2 及び針を連続動作で挿入及び引抜きをする導管キャリア 6 4 に、ユーザによる連続的な力が加えられる。ユーザがアプリケーションを把持するとき、指で導管キャリア 6 4 を握り、親指（または他の指）をプランジャキャップ 8 2 上に置く。ユーザが指と親指を同時に連続的に握り締めることによって、把持または力を変化させる必要なしに、患者の体内に埋め込まれたセンサはそのまま、アプリケーション内部にあるラッチシステム（図 6 から 8）によって、（プランジャを前向きに摺動させるとき）針が挿入され、その後（導管キャリアを後向きに摺動させるとき）引き抜かれる。いくつかの実施形態では、アプリケーション部品が互いに回転的に係合するように構成されているとき、連続的なトルクが連続的な力の代わりとなることができる。好ましい実施形態のセンサと対照的に、いくつかの従来技術のセンサでは、針をセンサシステムに挿入し、そこから後退させるために、複雑な複数のステップ、または複数部品の挿入及び引抜きステップが行われている。

#### 【 0 5 0 2 】

図 8 B は準備位置にある取付けユニット及びアプリケーションを示す。センサシステムをこの構成で出荷することができ、またはセンサ挿入前にアプリケーション 1 2 を取付けユニット 1 4 に対合するようユーザに指示することができる。挿入角度は好ましくはアプリケーション 1 2 の対合的係合によって固定される。図示された実施形態では、挿入角度はアプリケーション 1 2 内で、アプリケーション本体基部 6 0 とアプリケーション本体 1 8 のシャフトの角度によって固定される。ただし、適正な配置を確実にする様々なシステム及び方法を実施することができる。適正な配置によって、挿入後にセンサ 3 2 の少なくとも一部が患者の真皮の下を延びることが確実になる。代替実施形態では、センサシステム 1 0 は様々な調整可能な挿入角度で設計されている。様々な挿入角度は、様々な挿入位置及び／または個人の皮膚構成（例えば皮膚の厚さ）に対応するために有利となり得る。好ましい実施形態では、挿入角度は約 0 ° から約 9 0 °、より好ましくは約 3 0 ° から約 6 0 °、更により好ましくは 4 5 ° である。

#### 【 0 5 0 3 】

実行の際は、取付けユニットが、例えば腕、大腿部、腹部の皮膚など、患者の皮膚上の適切な位置に配置される。従って、裏当て層 9 を接着パッド 8 から取り外し、取付けユニットの基部を皮膚上に押し付けることにより、取付けユニットが患者の皮膚に接着される。

#### 【 0 5 0 4 】

図 8 C は、プッシュロッドサブアセンブリ 2 2 をアプリケーション 1 2 内に押し込むことによって、針 7 2 が取付けユニット 1 4 から延びた（すなわち、患者の体内に挿入された）後の取付けユニット及びアプリケーションを示す。この位置で、センサ 3 2 は針 7 2 内（すなわち、患者の体内）に配設され、アプリケーション部品を協働することによって保持されている。代替実施形態では、取付けユニット及び／またはアプリケーションは針／センサが最初に延びる構成とすることができる。このように、機械的設計を簡略化することができ、プランジャ補助による挿入ステップを排除または修正することができる。患者の皮膚に穿孔す

10

20

30

40

50

るために手動の力によって針を単純に挿入することができ、患者の皮膚から針を取り除く1つの（引き）ステップのみがアプリケーションに必要である。

【0505】

図8Dは針72がアプリケーション12内に引き込まれた後の取付けユニット及びアプリケーションを示し、センサ32が患者の組織に露出されている。針の引込み中、プッシュロッドサブアセンブリによってセンサを拡張位置（すなわち患者の体内）に維持される。好ましい実施形態では、針を不可逆的に引き込むことによって針をアプリケーション内にロックし、不注意及び/または意図的に解除、再挿入、または再使用することができないようになっている。アプリケーションは好ましくは、患者への挿入後に針が露出する可能性を低減または排除するために、使い捨て可能なデバイスとして構成される。ただし、いくつかの代替実施形態では再使用可能または再装填可能なアプリケーションもまた企図されている。針の引込み後、例えば解除ラッチ30を押すことによって、アプリケーション12を取付けユニットから解除し、アプリケーションを適切に廃棄することができる。代替実施形態では、取付けユニットとアプリケーションの間に他の対合及び解除構成を実施することができ、またはセンサ挿入及びその後の針引込み後にアプリケーションを取付けユニットから自動的に解除することができる。1つの代替実施形態では、保持力維持（例えば、ボールディテント構成）によって電子機器ユニット（またはアプリケーション）が保持及び解除される。

10

【0506】

1つの代替実施形態では、アプリケーションが（例えば、センサ挿入後に）取付けユニットと解除可能に対合するとき電子機器ユニットが取付けユニット内に摺動するように構成された方法で、取付けユニットがアプリケーション及び電子機器ユニットと解除可能に対合するように構成されており、それによりアプリケーションを解除させ、同時に電子機器ユニットを取付けユニットに対合させる。例えば摺動するボールディテント式構成など、協働する機械部品を使用して、電子機器ユニットの同時対合及びアプリケーションの解除を達成することができる。

20

【0507】

図8Eから8Gは、アプリケーション312、電子機器ユニット316、及び取付けユニット314を含む、代替実施形態のセンサシステム310の斜視図であり、アプリケーションの解除及び/または電子機器ユニットの対合の様々な段階を示す。図8Eは、センサ挿入後に取付けユニットに対合的に係合するアプリケーションの斜視図である。図8Fは、電子機器ユニットが取付けユニット内に摺動的に挿入される間、対合的に係合する取付けユニットとアプリケーションの斜視図である。図8Gは、アプリケーションが解除された後、取付けユニットに対合的に係合する電子機器ユニットの斜視図である。

30

【0508】

一般に、センサシステム310は患者の皮膚への経皮的挿入に適合されたセンサ、患者の皮膚に近接して配置されるように適合されたハウジング314、ハウジングに解除可能に取り付けられた電子機器ユニット316、及びハウジング314を通して患者の皮膚内へとセンサを挿入するように構成されたアプリケーション312を含み、アプリケーション312はハウジング314と解除可能に対合するように適合されており、システム310は電子機器ユニット316がハウジング314に取り付けられるとハウジングからアプリケーション312を解除するように構成されている。

40

【0509】

図8Eは、センサが挿入された後、且つアプリケーション312の解除前のセンサシステム310を示す。この実施形態では、電子機器ユニット316は、取付けユニット314内に摺動するように設計されている。好ましくは、電子機器ユニット316は取付けユニット314内に一方方向のみに摺動するように構成され配置されている。図示された実施形態では、挿入端は、電子機器ユニット316のハウジング314内への挿入をガイドするために、わずかにテーパ状とされ蟻継ぎされている。ただし他の自己整合構成も可能である。このように、電子機器ユニット316は自己整合しハウジング内で電子機器ユニット316を整列させ、適正な嵌合及びセンサとの確実な電氣的接続を確実にする。

50

## 【0510】

図8Fは、電子機器ユニット316が挿入された後のセンサシステム310を示す。好ましくは、電子機器ユニット316は取付けユニット内に摺動嵌合する。いくつかの実施形態では、センサシステム310を患者に固定する前に、電子機器ユニット316を取付けユニット314に取り付ける（すなわち、センサに動作可能に接続する）ことができるように、センサシステム310を設計することができる。有利には、この設計によって送信機の挿入中にセンサに機械的安定性がもたらされる。

## 【0511】

図8Gは、アプリケーション312を取付けユニット314及び電子機器ユニット316から解除した後のセンサシステム310を示す。この実施形態では、センサシステム310は、電子機器ユニットが取付けユニットに対合することによってアプリケーション312を取付けユニット314から解除させるように構成されている。

10

## 【0512】

従って、スライドインシステムともいう上記のセンサシステム310は、電子機器ユニットを自己整合させ、より大きな保持力により端子の周りの封止を増強し、電子機器ユニット挿入中のセンサに機械的安定性をもたらし、アプリケーションの自動解除及び取付けユニット内への電子機器ユニットの同時ロックを行う。

## 【0513】

より詳しくは後述するが、センサシステム10の全体的な設計によって多くの従来デバイスと比べて大きさを小型化することができるが、センサシステム310は更に、例えば上記のセンサシステム10と比べて、容積を小さくすることができる。

20

## 【0514】

図8H及び8Iは、図8Eから8Gの代替実施形態に示すセンサシステムの比較上面図であり、別途図示されている実施形態と比較される（例えば、図1から3及び10から12を参照）。すなわち、図8Eから8Gを参照して説明されている代替実施形態は、ある種の他のデバイスと比較して、サイズ（例えば、質量、容積等）を更に小さくすることができる。デバイスのサイズ（容積及び/または表面積を含む）は、デバイスの機能に影響を及ぼす場合があることが明らかになっている。例えば、外部の影響（皮膚への衝撃または他の動作）によって起こる取付けユニット/電子機器ユニットの動きは、生体内でセンサに伝わり、動作アーチファクト（例えば、信号等への影響）が生じる。従って、サイズを小さくできることによって、患者の全体的な快適さが向上するとともに、より安定した信号を得ることができる。

30

## 【0515】

このように、センサを挿入するため、及び電子機器ユニットと取付けユニットを接続するためのシステム及び方法を含む、本明細書で説明したスライドインシステム310によって、約 $10\text{ m}^3$ 未満、より好ましくは約 $8\text{ m}^3$ 未満、更に好ましくは $6\text{ m}^3$ 、 $5\text{ m}^3$ 、 $4\text{ m}^3$ 未満の容積に設計された取付けユニット316/電子機器ユニット314サブアセンブリを設計することが可能になる。一般に、取付けユニット316/電子機器ユニット314サブアセンブリは、第1の主表面及び第1の主表面と反対側の第1の主表面を含む。第1及び第2の主表面はともに好ましくはデバイス表面積の少なくとも約50%を占めており、第1及び第2の主表面はそれぞれ表面積を画成し、各主表面の表面積は約 $10\text{ m}^2$ 以下、好ましくは約 $8\text{ m}^2$ 以下、及びより好ましくは約 $6.5\text{ m}^2$ 、 $6\text{ m}^2$ 、 $5.5\text{ m}^2$ 、 $5\text{ m}^2$ 、 $4.5\text{ m}^2$ 、または $4\text{ m}^2$ 以下である。一般に、取付けユニット316/電子機器ユニット314サブアセンブリの長さ320は約 $40\text{ mm}$ 未満、幅322は約 $20\text{ mm}$ 未満、厚さは約 $10\text{ mm}$ 未満であり、より好ましくは、長さ320は約 $35\text{ mm}$ 以下、幅322は約 $18\text{ mm}$ 以下、厚さは約 $9\text{ mm}$ 以下である。

40

## 【0516】

いくつかの実施形態では、センサ32は基部の縁から距離を置いた位置で取付けユニット14の基部から出る。いくつかの実施形態では、センサ32は基部の縁より実質的に中央により近い位置で取付けユニット14の基部から出る。理論によって拘束されるもので

50

はないが、縁から離れた位置にセンサ 3 2 のための出口ポートを設けることによって、人体と取付けユニットの間でのセンサ 3 2 の動き、外部の原因によるセンサへの障害、及び/または取付けユニットの縁の下で広がる可能性がある環境による汚染（例えば微生物）から、保護することができる。いくつかの実施形態では、センサはデバイスの外縁から離れたところで取付けユニットから出る。図 2 1 は経皮的グルコースセンサデータ及び 7 日間にわたりヒトから得られた対応する血糖値を示し、経皮的グルコースセンサデータは基部の縁よりも実質的に中心に近い位置にある出口ポートで構成された。

【 0 5 1 7 】

ただし、いくつかの代替実施形態では、センサはデバイスの縁または縁付近で取付けユニット 1 4 から出る。いくつかの実施形態では、取付けユニットは、センサの出口ポート（位置）が調整可能に構成されており、従って、センサ挿入深さが調整可能な実施形態では、それにより 6 ° の自由度がもたらされる。

10

【 0 5 1 8 】

延長可能な接着パッド (Extensible Adhesive pad)

ある実施形態では、接着パッドがセンサシステムとともに使用される。取付けユニットのための接着パッドを選択するとき、様々な設計パラメータが望ましい。例えば、1) 接着パッドは、あらゆる時及びあらゆる動作の間、十分な接触を維持するのに十分な強度とすることができ（わずかであっても皮膚から離れるデバイスは、汚染及び感染の危険が高い）、2) 接着パッドは、多量の発汗、シャワー、または場合によっては水泳の間であっても患者がデバイスを装着することができるように、防水性または水透過性としてことができ、3) 接着パッドは、患者の動きによる線形及び回転力に耐えるのに十分な可撓性としてことができ、4) 接着パッドは、患者にとって快適にすることができ、5) 接着パッドは、患者の痛みを抑えるために簡単に解除可能とすることができ、6) 及び/または、接着パッドは解除中にセンサを保護するように簡単に解除可能とすることができる。残念ながら、既知の接着パッドを使用してこれらの設計パラメータを同時に満たすことは困難であり、例えば、強力な医療用接着パッドが利用可能であるが一般に精密ではなく（例えば、解除中に大きな剥離力を必要とする）、且つ接着力が強いので解除中に強い痛みがある。

20

【 0 5 1 9 】

従って、好ましい実施形態では、上述の 1 つまたは複数の強度及び柔軟性要件を満たす十分な強度の医療用接着パッドを含む、取付けユニットを患者に取り付けるための接着パッド 8 ' が設けられており、患者の皮膚からの、簡単、精密かつ無痛の解除が更に可能となる。図 9 A は、患者に埋め込まれたセンサを、一実施形態の接着パッドによって患者の皮膚に接着された取付けユニットとともに示す、センサアセンブリの側面図である。すなわち、接着パッド 8 ' は、患者の皮膚を皮膚の平面と実質的に平行（またはそこから約 3 5 ° まで）の方向で、長さ方向に伸張することによってそこから簡単に取り外すことのできる、延長可能な材料から形成される。この簡単で精密かつ無痛の取外しは、接着パッドの延長可能性が高く、伸張が簡単であることの作用であると考えられる。

30

【 0 5 2 0 】

一実施形態では、延長可能な接着パッドはポリマー発泡層を含み、または接着パッド発泡体から形成される。発泡体の適合性及び弾性によって、皮膚への適合及び皮膚の動作中の柔軟性が助けられると考えられている。別の実施形態では、ゴムベースまたはアクリルベースの堅固な接着パッドなど、伸張可能な堅固な接着パッドを使用することができる。別の実施形態では、接着パッドは、接着パッドの負荷強度及び断裂強度の強化を助けることができるフィルムを含む。

40

【 0 5 2 1 】

図 9 B から 9 C は、一実施形態で、延長可能な接着パッドを伸張することによる、取付けユニットの患者の皮膚からの初期及び継続的な解除を示す。デバイスを解除するために、裏当て接着パッドをデバイスの平面と実質的に平行（またはそこから約 3 5 ° まで）の方向に引き出す。同時に延長可能な接着パッドが伸張し、比較的簡単かつ無痛な方法で皮

50

膚から解除される。

【0522】

一実施形態では、図9Aから9Cに図示されているが、単層の延長可能な接着パッド8'によって取付けユニットが患者の皮膚に接着される。延長可能な接着パッドは、軽接着パッド層を含むことができ、それにより解除前に取付けユニット14上で保持することが可能である実質的に非延長可能な引きタブ52を含む。また、接着パッドは、実質的に非延長可能な保持タブ54を更に含み、これは解除伸張中に取付けユニットに接着されたまま残り、取付けユニットが皮膚から完全及び/または非制御的に解除されないようにする。

【0523】

1つの代替実施形態では、接着パッド8'は、延長可能な接着パッド及び裏当て接着パッド(図示せず)を含む、2面を含む。この実施形態では、延長可能な接着パッド8'は患者の皮膚に接着され、裏当て接着パッドは取付けユニットの裏面25に接着されている。両方の接着パッドによって、十分な強度、可撓性、及びそれぞれの表面接着に適切な防水または水透過特性がもたらされる。いくつかの実施形態では、裏当て及び延長式接着パッドは、特にそれぞれの接着面(すなわち、取付けユニット及び皮膚)に最適化された接着剤を備えて設計されている。

【0524】

別の代替実施形態では、接着パッド8'は、中間層または裏当て層(図示せず)を取り囲む両面式の延長可能な接着パッドを含む。裏当て層は、快適性、適合性、及び可撓性を強化するために、従来の裏当てフィルムを含むことができ、または発泡体から形成することができる。好ましくは、両面接着パッドの各面は、適切な接着面(すなわち、取付けユニット及び皮膚)のためにそれぞれ設計される。様々な代替の伸張-解除構成が可能である。接着パッドの片面または両面の制御された解除は、各接着パッド側面の相対的な長さによって、非接着パッド領域を組み込むこと等によって、容易にすることができる。

【0525】

図10A及び10Bはそれぞれ、アプリケーションを取付けユニットに挿入し解除した直後の取付けユニットの斜視図及び側面断面図である。一実施形態では、図10A及び10Bに図示されているように、端子サブアセンブリ26が実質的にセンサの挿入角度で挿入位置に保持されている。挿入中、端子サブアセンブリ26を挿入角度に維持することによって、センサ32を、端子サブアセンブリ26をまっすぐに通して簡単に挿入することが可能である。端子サブアセンブリ26は、端子サブアセンブリ26が角度位置から平面位置に動くことを可能にするヒンジ38を更に含む。本明細書で使用される「ヒンジ」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、デバイスの2つ以上の部品または部分が接続することを可能にする機構を指すことを含んで使用される。本用語は、例えばボールディテント式ヒンジ機構などの摺動ヒンジを含むには十分に広範である。

【0526】

図示された実施形態では、アプリケーションのために設計された一定の挿入角度が説明されているが、代替実施形態ではシステムの他の部品のための挿入角度を設計することができる。例えば、挿入角度は、アプリケーションを取付けユニット等に取り付けるための設計とすることができる。いくつかの代替実施形態では、様々な患者の皮膚形状に備えるために、様々な調整可能な挿入角度をシステムに設計することができる。

【0527】

図10Bは、取付けユニット14から予め選択された距離だけ延び、患者の体内でのセンサの挿入深さを規定する、センサ32を示す。動物及びヒトの真皮及び皮下の性質は様々であり、一定の挿入深さではすべての埋め込みに適切ではないこともある。従って、代替実施形態では、センサが取付けユニットから延びる距離は、様々な患者体型に対応するために調整可能である。例えば、アプリケーション12は、センサ挿入後に針72(従って、センサ32)が延びる距離を制御する、様々な調整可能な設定で設計することができる。

10

20

30

40

50

調整可能なセンサ挿入深さに対応するように、様々な手段及び機構を使用することができることは当業者には明らかであり、好ましい実施形態の範囲内であるとみなされる。好ましい挿入深さは、約0.1mm以下から約2cm以上、好ましくは約0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、または0.45 mmから、約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、または1.9 cmである。

#### 【0528】

図11A及び11Bはそれぞれ、端子サブアセンブリを機能位置（挿入、埋め込み、または感知位置ともいう）に接続した後の取付けユニットの斜視図及び側面断面図である。ヒンジ38は、例えば端子サブアセンブリ上で下向きに押すことによって、端子サブアセンブリ26が挿入位置（図10）から機能位置（図11）へ傾斜することを可能にする。ある実施形態では、2つの別個の部品（端子サブアセンブリ26及び例えば機械的または接着パッド継手またはヒンジなどのヒンジによって接続された取付けユニット14）によって、この枢動動作がもたらされる。好ましい実施形態のセンサには、様々な枢動、接続、及び/またはヒンジ機構を使用することができ、例えば、ヒンジを端子サブアセンブリ26の一部として形成することができる。端子サブアセンブリは可撓性部品材料（例えば、シリコン、ウレタンラバー、または他の可撓性またはエラストマー材料）から形成することができ、本材料は端子サブアセンブリを挿入に適切な角度（図10A及び10B）から低摩擦構成（図11A及び11B）へと湾曲またはヒンジすることを可能にするのに十分な可撓性を有する。

#### 【0529】

端子サブアセンブリの相対的枢動動作は、例えば、適切な針挿入角度のための支持をもたらしながら低断面のデバイスの設計を可能にするために有利である。挿入位置では、センサシステムは、関連する端子28と安定した電氣的接続を形成しながらセンサ挿入が簡単であるように設計されている。機能位置では、センサシステムは、使用中の簡便性、快適性、及び慎重性のために低断面を維持する。従って好ましい実施形態のセンサシステムは、センサ使用中に低断面デバイスを維持しながら、最適にガイドされた挿入角度をもたらすようにヒンジ構成を備えて有利に設計される。

#### 【0530】

いくつかの実施形態では、衝撃吸収部材または部品がセンサの設計に組み込まれており、センサの生体内及び/または生体外部分の動きを吸収するように構成されている。従来の検体センサは、患者がデバイスを使用するとき、患者の動きに関連して動作関連アーチファクトを生じることがある。例えば、経皮的検体センサを患者の体内に挿入するとき、センサの様々な動き（例えば、生体内部分と生体外部分の間の相対動作、及び/または患者の体内での動き）によって、デバイスにストレスがかかりセンサ信号に雑音を発生させることがある。従って、いくつかの実施形態では、上記の動きに関連するストレスを吸収する位置でセンサ/取付けユニット上に衝撃吸収部材が置かれている。

#### 【0531】

好ましい実施形態では、センサ32は、端子サブアセンブリを挿入位置から機能位置へ枢動させるとすぐに実質的な直線状から実質的な湾曲形状に湾曲する。挿入中にセンサ形状を実質的な直線状とすることによってセンサ挿入が有利に簡単になり、機能位置でセンサが実質的に湾曲することによって、センサの遠位端部に可撓性/可動性がもたらされるとともに、センサの近位端部に有利に安定性がもたらされる。更に、取付けユニット内の動き（例えば、外部の力によって取付けユニットに生じるもの、皮膚の動き等）が、センサの生体内部分に実質的に伝達されない。すなわち、センサ32内部で形成される湾曲は、円柱強度を分断するように機能し、使用中にセンサの動きを効果的に吸収する屈曲を形成する。更にセンサは、端子サブアセンブリ26が機能位置（図10B）へ枢動すると、センサが前方に押し出されて湾曲し、センサの生体内部分と生体外部分の間の動きを吸収することができるようになる長さに設計することができる。上記の利点は両方ともセンサ信号の動作アーチファクトを最小限に抑え、且つ/または動きによるセンサへの損傷を

最小限に抑えると考えられているが、従来の経皮的センサではその両方（動作アーチファクト及び損傷）が見られていた。

【0532】

いくつかの代替実施形態では、衝撃吸収部材は、ばね、アコーディオン、入れ子式、またはペローズ式デバイスなど、拡張及び収縮部材とすることができる。一般に、衝撃吸収部材は、センサ、取付けユニット、及び患者の間の相対動作が、センサの取付けユニットへの接続及び/または埋め込み部位内でのセンサの安定性に影響を及ぼさず（または最小限の影響で）吸収されるように配置することができ、例えば、衝撃吸収部材はセンサ32の一部として、またはセンサ32に接続されるように形成することができる。

【0533】

図12Aから12Cは、取付けユニット14及びそこに取り付けられた電子機器ユニット16を含むセンサシステムの斜視図及び側面図である。センサ挿入後、経皮的検体センサシステム10は検体濃度または上述のように検体の濃度または存在を表す物質を測定する。実施例ではグルコースセンサを対象としているが、検体センサは、例えば酸素、ラクターゼ、インスリン、ホルモン、コレステロール、薬物、ウイルス等、体内の適切な検体の値を測定することが可能なセンサとすることができる。電子機器ユニット16が取付けユニット14に接続されるとすぐに、センサ32は患者の体内の検体の値を測定することができる。

【0534】

取付けユニット14と電子機器ユニット16の間の脱着可能な接続によって、製造性が向上し、すなわち、センサシステムを使用可能寿命後に取り替えるとき比較的安価な取付けユニット14を廃棄することができ、比較的より高価な電子機器ユニット16を複数のセンサシステムで再使用可能とすることができる。ある実施形態では、電子機器ユニット16は、例えば起動、較正リセット、故障試験等のプログラミングを備えるように構成されており、毎回、キャピティに初期挿入され、及び/または毎回、センサ32と初期通信する。ただし、当業者であれば容易に理解するように、一体型（非脱着可能）電子機器ユニットを構成することもできる。

【0535】

取付けユニット14と電子機器ユニット16（及び/またはアプリケーション12）の間の機械的嵌合を参照すると、例えばスナップ嵌め、締まり嵌め、または摺動嵌合など、様々な機械的ジョイントが企図されている。図12Aから12Cの図示された実施形態では、取付けユニット14及び/または電子機器ユニット16上に、それらの間の確実な接続を可能にするタブ120が設けられている。図示された実施形態のタブ120は、取付けユニットと電子機器ユニットを整合させ、接続中のユーザ（例えば指）による力及び反対力のための別の剛体の支持体を設けることによって、機械的接続のしやすさを向上させることができる。ただし、例えば図10及び11に示すように、ガイドタブを備える、または備えない、他の構成も企図されている。

【0536】

いくつか状況では、センサ信号のドリフトによってセンサ性能に不正確さが生じ、及び/またはセンサを再較正する必要がある場合がある。従って、封止材を設けることが有利となることもあり、それにより、センサ及びセンサと電気端子の接続を水分（例えば、水及び水蒸気）が実質的に通ることができない。上述の封止材は、センサを外環境の水分から封止するように、単独で、または上記により詳しく説明された封止部材36と併せて使用することができる。

【0537】

好ましくは、封止材は、取付けユニット14と電子機器ユニット16の間、及び/または取付けユニット32内でセンサ32の周りの穴、隙間、または他の間隙を充填する。例えば、封止材は、センサ32が端子28を通過して延びる部分でセンサを取り囲むことができる。更に、封止材を、例えば封止部材36を通過して延びる穴122など、別の間隙内に配設することができる。

10

20

30

40

50



## 【0538】

好ましくは、封止材は、例えば油、グリース、ゲルなど、水不透過性の部材または化合物を含む。1つの例示的な実施形態では、封止材はワセリンを含み、センサ32を取り囲む水分隔壁を設けるために使用される。一実施形態では、ワセリンを加熱によって液化し、その後液化したワセリンにセンサ32を浸漬させて、その外面を被覆した。次いで、センサをハウジング内へ組み付け、患者の体内へと挿入し、その間にセンサを、電気端子28を通して挿入し、それらの間にワセリンを適合させた。上述のようなワセリンを組み込んだセンサは、ワセリンのないセンサと比べると、湿潤または水中環境で検査したとき、水分隔壁は時間の経過に伴う信号のドリフトをほとんどまたは全く示さなかった。理論によって拘束されるものではないが、特にセンサと関連する電気端子の間に、センサを取り囲む水分隔壁を組み込むことによって、センサ信号への湿気の影響が抑えられ、または排除されることが考えられている。グリースまたは油ベースの水分隔壁の粘性は、センサ内の小さなひびまたは隙間であっても水分を押しつけながら貫通または通過することが可能であり、それにより封止特性が増加する。特許文献7及び特許文献8は、水不透過性材料（封止材）の使用に適切な材料を開示する。

10

## 【0539】

センサ32と電子機器ユニット16の間の電氣的嵌合を参照すると、（センサが延びるときに通過する）接着パッド28が、電子機器ユニット16上で相互係合する端子と電氣的に接続するように構成されている。様々な構成が企図されているが、相互係合する端子は電子機器ユニット16と取付けユニット14の脱着可能に接続すると動作可能に接続し、封止部材36によって外部の水分から実質的に封止されている。封止部材を備えていても、水分がセンサ32及び/または端子を囲む領域に浸透し、例えば湿った、または濡れた環境（例えば、汗、シャワー、または他の環境要因によって生じる）に露出する、いくつかの環境が存在する。センサの水分への露出は、時間の経過に伴うセンサのベースライン信号のドリフトの原因となることがあることが、観察されている。例えばグルコースセンサでは、ベースラインはグルコースセンサ信号のグルコースに関連しない成分（グルコースが存在しない場合は信号の量）であり、理想的には時間の経過にわたって一定である。しかし、いくつかの状況ではベースラインが、ドリフトともいうが、時間の経過に伴って変動する場合があります、これは例えば患者の代謝、センサを取り囲む細胞の移動、障害種、環境の湿気等によって生じることがある。

20

30

## 【0540】

いくつかの実施形態では、取付けユニットは出口部位とセンサの間に通気（例えば、通気孔124）を設けるように設計されている。ある実施形態では、通気孔124に、空気を通わせるが外環境からの汚れが通気孔124に入らないようにするフィルタ（図示せず）が設けられている。理論によって拘束されるものではないが、出口部位への（またはセンサ32への）通気によって、他の場合であればセンサに近接する細菌の成長及び/または寿命を増加させることのある、水分または細菌の封じ込みを低減または排除することができる。

## 【0541】

いくつかの代替実施形態では、センサ挿入中及び挿入後に針及び/またはセンサを外環境の汚染から封止する封止部材が設けられている。例えば、従来の経皮的デバイスが抱えている1つの問題は傷の出口部位の感染である。例えば、細菌または汚染物質が、例えばデバイスの生体外部分または生体外環境から針/センサの出口部位を通過して皮下組織へと、生体外から移動し、汚染及び感染を引き起こすことがある。細菌及び/または汚染はデバイスの取扱い、皮膚領域の露出、及び/または取付けユニットから患者（の体外）への漏出から発生することがある。多くの従来の経皮的デバイスでは、細菌及び汚染の出口部位への移動経路が存在し、センサ挿入中またはその後のデバイスの取扱いまたは使用中に汚染されることがある。更に、経皮的検体センサのいくつかの実施形態では、挿入補助デバイス（例えば、針）が取付けユニットの一体型部品となっており、すなわちデバイスは、センサ挿入後に出口部位（すなわち、センサの進入位置）から隔離される、挿入デバイ

40

50

スを挿入後に収容する。

#### 【0542】

従って、これらの代替実施形態では、ハウジングと皮膚の間に置かれる封止部材が取付けユニットに設けられ、針及び/またはセンサは封止部材を通して、且つそれらに封止されて延びるように適合されている。封止部材は好ましくは、針/センサの周りを実質的に封止する可撓性材料から形成される。適切な可撓性材料は、可鍛性材料、エラストマー、ゲル、グリース等を含む(例えば特許文献7及び特許文献8を参照)。ただし、すべての実施形態が封止材料を含むわけではなく、いくつかの実施形態では隙間穴または針及び/またはセンサを取り囲む他の空間が好ましい。

#### 【0543】

一実施形態では、取付けユニット14の基部24が、例えばシリコンなどの可撓性材料から形成され、それにより、図11A及び11Bに示すように、エラストマー特性が出口ポート126で針及び/またはセンサを封止する。従って、封止部材は、取付けユニット14の裏面25または取付けユニット裏面の接着パッド8の単一または一体型部位品として形成することができるが、あるいは、デバイスに固定された別個の部品とすることもできる。いくつかの実施形態では、封止部材は接着パッド面の平面の上または下を、出口ポート126を通して延びることができ、または出口ポート126は医療用保存及び処理製品(例えば、PTFEなどの化学的不活性材料を含む層など上下の封止層に挟まれたシリカゲル)で使用されるような隔膜封止を含むことができる。本明細書で説明されている好ましい実施形態の出口ポートに、様々な既知の隔膜封止を使用することができる。封止材料が取付けユニット14に取り付けられた一体型または別個の部品であるかにかかわらず、出口ポート126は、傷及び/または取付けユニット内の出口部位にまたは出口部位から出入りする細菌または他の汚染物質の移動を低減または排除するように、有利に封止される。

#### 【0544】

使用の際は、患者または看護者は取付けユニットを患者の皮膚の上または付近の適切な位置に配置し、センサ挿入の準備をする。挿入中は、針がセンサの挿入を助け、その後センサを皮下組織に残したまま針を取付けユニット内へと引き戻す。この実施形態では、出口ポート126は、取付けユニットまたは出口部位外部の空間から移動することのある汚染から出口部位を保護する構成で、出口ポートを包囲するシリコン膜などの封止材料の層を含む。従って、センサ32及び/または針72が、取付けユニットと皮下空間の間を連通させるように、例えば封止材料の開口または隙間を通して延びるとき、それらの間に封止が形成される。エラストマー封止材料は、その弾性によって針/センサと取付けユニットの間に適合された封止をもたらす、及び/またはその弾性によってデバイスと例えば患者の組織の様々な層の間に衝撃吸収性質をもたらすので、いくつかの実施形態で有利とすることができる。

#### 【0545】

いくつかの代替実施形態では、封止材料はそこに組み込まれた生物活性剤を含む。適切な生物活性剤には、例えば抗炎症剤、抗菌剤、抗生物質等、細菌及び感染を回避または阻害することが知られているものを含む。生物活性剤の拡散または存在によって、出口部位付近の細菌の除去または排除を助けることができると考えられている。

#### 【0546】

実行の際は、センサ32を患者の皮膚に挿入した後、且つ電子機器ユニット16を取付けユニット14に対合させることによって電氣的接続が形成された後、例えば約数秒から約10分以上の間隔で、センサは検体濃度を連続的または継続的に測定する。

#### 【0547】

##### センサ電子機器

電子機器ユニットに関連するセンサ電子機器の以下の説明は、非侵襲、最小侵襲、及び/または侵襲性(例えば経皮的及び完全埋め込み式)のセンサなどの、様々な連続的検体センサに適用可能である。例えば、以下に説明するセンサ電子機器とデータ処理並びに受

10

20

30

40

50

信機電子機器とデータ処理を、2004年5月3日に出願された「IMPLANTABLE ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0245799号明細書及び2004年7月6日出願された「SYSTEMS AND METHODS FOR MANUFACTURE OF AN ANALYTE-MEASURING DEVICE INCLUDING A MEMBRANE SYSTEM」という名称の米国特許出願公開第2006/0015020号明細書に開示されている、完全埋め込み式のグルコースセンサに組み込むことができる。

【0548】

図13は、一実施形態のセンサシステム10に関連する電子機器132を示すブロック図である。この実施形態では、(上述したような)電極システムに動作可能に接続され電圧を電極に供給し、(アナログ部分ともいう)患者の検体濃度を示す電流信号の測定を可能にするようにセンサをバイアスする、ポテンショスタット134が示されている。いくつかの実施形態では、ポテンショスタットは電流を電圧に変換する抵抗(図示せず)を含む。いくつかの代替実施形態では、測定した電流を、例えば電荷計算デバイスを使用して、連続的に集積するように構成されている電流-周波数変換器が設けられている。

10

【0549】

A/D変換器136はアナログ信号を、処理のための「カウント」ともいうデジタル信号へとデジタル化する。従って、カウント内で結果的に生じる生データストリームは、生センサデータともいうが、ポテンショスタット134で測定された電流と直接関連する。

【0550】

プロセッサモジュール138は、センサ電子機器132の処理を制御する中央制御ユニットを含む。いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールはマイクロプロセッサを含むが、マイクロプロセッサ以外のコンピュータシステムを使用して上述のようにデータを処理することができ、例えば、いくつかのまたはすべてのセンサ中央処理にASICを使用することができる。プロセッサは一般に、半永久的なデータ保存を行い、例えば、センサ識別子(ID)などのデータを保存し、データストリームを処理するようにプログラミングする(例えば、2003年8月22日出願された「SYSTEMS AND METHODS FOR REPLACING SIGNAL ARTIFACTS IN A GLUCOSE SENSOR DATA STREAM」という名称の米国特許出願公開第2005/0043598号明細書に記載されているような、データ平滑化及び/または信号アーチファクトの置換のためのプログラミングなど)。プロセッサは更に、例えば最近のセンサデータを一時的に保存するために、システムのキャッシュメモリに使用することもできる。いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールはROM、RAM、動的RAM、静的RAM、非静的RAM、EEPROM、再書込み可能ROM、フラッシュメモリ等のメモリ保存コンポーネントを含む。

20

30

【0551】

いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、A/D変換器からの生データストリームを平滑化するように構成されている、例えばIIRまたはFIRフィルタなどのデジタルフィルタを含む。一般に、デジタルフィルタは所定の時間間隔でサンプリングされたデータをフィルタリングするようにプログラムされている(サンプルレートともいう)。いくつかの実施形態では、ポテンショスタットは個々の時間間隔で検体を測定するように構成されており、これらの時間間隔はデジタルフィルタのサンプルレートを決定する。いくつかの代替実施形態では、ポテンショスタットが、例えば上述の電流-周波数変換器を使用して、検体を連続的に測定するように構成されており、プロセッサモジュールは、収集時間ともいう所定の時間間隔でA/D変換器からのデジタル値を要求するようにプログラムすることができる。これらの代替実施形態では、プロセッサによって取得された値は、電流測定値の連続性によって、収集時間にわたって有利に平均化される。従って、収集時間によってデジタルフィルタのサンプルレートが決定される。好ましい実施形態では、プロセッサモジュールはプログラム可能な収集時間、すなわちA/D変換器からのデジタル値を要求する所定の時間間隔がユーザによってプロセッサモジュールのデジタル回路内でプログラム可能であるように、構成されている。約2秒から約512秒の収集時間が好ましいが、どのような収集時間をプロセッサモジュールにプログラムすることもできる

40

50

。プログラム可能な収集時間は、雑音フィルタリング、タイムラグ、及び処理 / 電源電力の最適化に有利である。

【 0 5 5 2 】

好ましくは、プロセッサモジュールは、詳細は後述するが、例えば受信機への R F 伝送など、外部機器への伝送のためのデータパケットを形成するように構成されている。一般に、データパケットは、センサ I D コード、生データ、フィルタリングされたデータ、及び / またはエラー検出または訂正を含むことのできる、複数のビットを含む。プロセッサモジュールは、生データ及び / またはフィルタリングされたデータの組合せを伝送するように構成することもできる。

【 0 5 5 3 】

いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、受信機等へのセンサデータの伝送間隔を決定する送信機部分を更に含む。いくつかの実施形態では、伝送間隔を決定する送信機部分はプログラム可能に構成されている。このような 1 つの実施形態では、係数（例えば、約 1 から約 1 0 0 以上の数）を選択することができ、上述のように係数に収集時間（またはサンプリングレート）を乗じて、データパケットの伝送間隔を規定する。従って、いくつかの実施形態では、伝送間隔は約 2 秒から約 8 5 0 分、より好ましくは約 3 0 秒から約 5 分の間でプログラム可能であるが、伝送間隔はプロセッサモジュールにプログラム可能とし、またはプログラムすることもできる。ただし、プログラム可能な伝送間隔を設けるために様々な代替システム及び方法を使用することもできる。プログラム可能な伝送間隔を設けることによって、データ伝送は様々な設計条件（例えば、消費電力の減少、センサ値報告の適時性など）を満たすようにカスタマイズすることができる。

【 0 5 5 4 】

従来のグルコースセンサはナノアンペア（ n A ）レベルの電流を測定する。従来のグルコースセンサとは対照的に、好ましい実施形態はピコアンペアレベル、いくつかの実施形態ではフェムトアンペア（ f A ）の電流を測定するように構成されている。すなわち、測定されるグルコースの全単位（ m g / d L ）には少なくとも 1 ピコアンペアの電流が測定される。好ましくは、 A / D 変換器 1 3 6 のアナログ部分は作用電極での電流を連続的に測定し、電流測定値を、電流を表すデジタル値に変換するように構成されている。一実施形態では、電流は電荷測定デバイス（例えば、コンデンサ）によって測定される。このように信号が供給され、それにより高感度になることによって、測定される過酸化水素の最小量（例えば、低いグルコース範囲でも精度を犠牲しない最小限グルコースの必要条件）が受けられる信号が最大になり、生体内（例えば酸素依存性グルコースセンサ内）での酸素制限への感度が減少する。

【 0 5 5 5 】

電池 1 4 4 はセンサ電子機器 1 3 2 に動作可能に接続され、センサに電力を供給する。一実施形態では、電池は二酸化マンガンリチウム電池であるが、適切なサイズ及び電力の電池（例えば、 A A A 、 ニッケルカドミウム、亜鉛炭素、アルカリ、リチウム、ニッケル水素吸蔵合金、リチウムイオン、亜鉛空気、亜鉛酸化水銀、銀亜鉛、及び / またはハーマチックシール）を使用することもできる。いくつかの実施形態では、電池は再充電可能であり、及び / または複数の電池を使用してシステムに電力供給することができる。センサは例えば誘導的カップリング（ inductive coupling ）によって経皮的に電力供給することができる。いくつかの実施形態では、水晶振動子 9 6 がプロセッサ 1 3 8 に動作可能に接続され、例えばプロセッサモジュール内でのプログラム可能な収集時間など、コンピュータシステム全体のためのシステム時間を維持する。

【 0 5 5 6 】

任意の温度プローブ 1 4 0 が示されており、温度プローブは電子機器アセンブリまたはグルコースセンサ自体の上に配置されている。温度プローブを使用して、グルコースセンサ付近の周囲温度を測定することができる。この温度測定を使用して、計算されたグルコース値に温度補償を加えることもできる。

【 0 5 5 7 】

10

20

30

40

50

RFモジュール148はプロセッサ138に動作可能に接続されており、センサデータをセンサからアンテナ152を介して無線伝送150内で受信機へ伝送する。いくつかの実施形態では、第2の水晶振動子154によって、RF送受信機からのデータ伝送に使用されるRF搬送周波数のための時間基準が設定される。ただし、いくつかの代替実施形態では、光学、赤外線(IR)、紫外線等などの他の機構を使用してデータを伝送及び/または受信することもできる。

#### 【0558】

好ましい実施形態のRFテレメトリモジュールでは、完全埋め込み式センサで、生体内環境から生体外環境へ(例えば約1mから約10m以上の距離)の最大RF伝送で、デバイスの寿命を延ばすため(例えば、約3カ月から約24カ月以上の寿命を可能にするため)に、ハードウェア及びソフトウェアは低電力の要件で設計されている。好ましくは、低電力の要件を維持するために、約402MHzから約433MHzの高周波数搬送信号が使用される。更に、完全埋め込み式デバイスでは、搬送周波数は生理学的減衰レベルに適合され、これはシミュレーションされた生体内環境にRFモジュールを合わせることによって達成され、埋め込み後のRF機能性を保証する。更に好ましいグルコースセンサは3カ月、6カ月、12カ月、または24カ月以上のセンサ機能を維持することができる。

#### 【0559】

最初にセンサが患者の組織内に埋め込まれるとき、センサ及び受信機が起動される。これを開始モードといい、センサデータを任意でリセットしセンサ32を較正することを含む。選択された実施形態では、電子機器ユニット16を取付けユニットに対合させることによって開始モードが開始される。他の実施形態では、より詳細は図19を参照しながら後述するが、開始モードは受信機によって開始される。

#### 【0560】

好ましくは、電子機器ユニット16は、較正を起動(または再起動)することを受信機(図14及び15)に示す。電子機器ユニット16は伝送されるデータパケット内の一連のビットを伝送し、デバイスの定期的伝送にはセンサコードを含むことができる。センサ状態を受信デバイスに通信するためにステータスコードを使用する。ステータスコードは、他のセンサ情報を伴って、または伴わずに、伝送されるデータパケット内のどのような位置に挿入することもできる。一実施形態では、ステータスコードは個々のセンサに独自またはほぼ独自に設計されており、これはセンサが送信機から除去され、及び/または送信機に取り付けられたことを送信機が検出した後、増加、減少、または何らかの変化を示す値を使用して達成することができる。代替実施形態では、ステータスコードは、グレイコード(Gray code)のBCD解釈(BCD interpretation)など特定の数列に従うように構成することができる。

#### 【0561】

いくつかの実施形態では、センサ電子機器132は、センサ32を患者から(または電子機器ユニット16を取付けユニット14から)取り外すことに関連して、作用電極44での電流がゼロに降下することを検出するように構成されており、これはステータスコードを増加させるように構成することができる。増加した値が最大に達する場合、ゼロに繰り越すことができる。いくつかの実施形態では、センサ電子機器は、センサの取外し及び/または再挿入に関連して、対電極(例えば3電極センサの)で感知することができる電圧変化周期を検出するように構成されており、これはステータスコードを増加させるように構成することができる。

#### 【0562】

いくつかの実施形態では、センサ電子機器132は、センサ(または電子機器ユニットを)の除去を検出したとき、電子機器ユニットが取り付けられていないことを示す特別の値(例えば、0)を送るように構成することができる。この特別の値を使用して、例えば検体値の表示を停止するなど、様々なイベントを開始させることができる。ルーチンの増加または減少を使用して、この特別の値を省略することもできる。

#### 【0563】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、電子機器ユニット 16 は、電子機器ユニットが取付けユニットに取り付けられている間、センサシステムの特定の抵抗または受動の値を感知するように設計された別の端子を含むように構成されている。好ましくは、これらの別の端子は、例えばセンサが取付けユニットに動作可能に接続されているかどうか、センサの ID、較正コード等、センサに関する情報を検出するように構成されている。例えば、受動の値を感知した後、値を特定のコードに割り当て、またはコードが異なることを内部検出することによって、及びセンサ ID コードを予測可能な方法に調整することによって、センサ電子機器はセンサ ID コードを変えるように構成することができる。別の例では、受動の値はセンサに特定のパラメータに関する情報（例えば、本明細書で説明されている、試験管内感度の情報）を含むことができる。

10

## 【0564】

いくつかの実施形態では、電子機器ユニット 16 は、取付けユニット 14 に配設されたチップと通信するように構成された別の端子を含む。この実施形態では、チップは、電子機器ユニット 16 が検出し、差異を認め、及び/またはセンサ ID コードとして受信機 158 に伝送することができる独自またはほぼ独自のシグネチャーを備えて設計される。

## 【0565】

いくつかの実施形態では、電子機器ユニット 16 は R F I D または取付けユニット 14 の同様のチップに誘導的に接続される。この実施形態では、R F I D タグがセンサ 32 を独自に識別し、送信機がそれに従ってセンサ ID コードを調整し、及び/または独自の識別子を受信機 158 に伝送することが可能である。

20

## 【0566】

いくつかの状況では、「ブレイクイン (break-in)」ともいうが、センサを生体内で平衡状態にさせるように、センサ挿入後、ある長さの時間を待つことが望ましいことがある。従って、センサ電子機器は、平衡過程を早めるために、様々な電圧設定（例えば、高電圧設定で開始し、次いで電圧設定を下げるなど）を適用することによって、センサのブレイクイン時間の減少を助けるように構成することができる。

## 【0567】

いくつかの状況では、センサは適切に展開、接続がされず、またはそれ以外に意図した通りに動作しない場合がある。従って、センサ電子機器は、作用電極から得られる電流、またはそれに続く電流のデジタルカウントへの変換が許容可能な閾値の範囲外であるとき、センサがエラーフラグ等を付けるように構成することができる。エラーフラグを受信機に伝送して、ユーザに新しいセンサを再挿入し、または他の何らかのエラー修正を実行するよう、指示することができる。

30

## 【0568】

上記の検出及び伝送方法は、人間のセンサへの介入を最小限に抑え、または排除するために有利に使用することができる。それにより人的エラー及び/または不都合が最小限になる。更に、好ましい実施形態のセンサでは、センサ挿入中に受信機が送信機の近くにある必要はない。センサ及び/または電子機器ユニットの挿入を検出し伝送するための上述の方法の 1 つまたは複数は、当業者であれば容易に理解するように、併用または修正することができる。

40

## 【0569】

受信機

図 14 は、センサと受信機の間での無線通信を含む、センサシステムの斜視図である。好ましくは、電子機器ユニット 16 は一方向または双方向の R F 伝送等を介して受信機 158 に無線で接続されている。ただし、有線接続も企図されている。受信機 158 は、センサデータの処理及び表示の多くを行い、患者の都合で選択的に装着及び/または取外しをすることができる。従って、センサシステム 10 を慎重に装着することができ、センサデータの処理及び表示の多くを行う受信機 158 を患者の都合で選択的に装着及び/または取外しをすることができる。2003 年 8 月 1 日に出版された「SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA」という名称の米国特許出願公開第 2005/00

50

27463号明細書を参照してより詳細に説明されるように、特に受信機158は、遡及的 (retrospectively) 及び/または予測的 (prospectively) に較正を開始し、センサデータを変換し、較正を更新し、受け取った基準及びセンサデータを評価し、検体センサのための較正を評価するためのプログラミングを含む。

【0570】

受信機電子機器 (Receiver Electronics)

図15Aは連続的検体センサ、受信機、及び外部デバイスを含む、一実施形態の医療用デバイスの構成を示すブロック図である。一般に、検体センサシステムは、検体濃度を示す出力信号を供給するどのようなセンサ構成 (例えば、上述のように侵襲、最小侵襲、及び/または非侵襲センサなど) とすることもできる。出力信号は受信機158に送られ、より詳しくは後述するが、入力モジュール174で受け取られる。出力信号は一般に、測定された検体濃度の有用な値を、例えば患者や医師に提供するために使用される生データストリームである。参照によって全体を援用する、2003年8月22日に出願された「SYSTEMS AND METHODS FOR REPLACING SIGNAL ARTIFACTS IN A GLUCOSE SENSOR DATA STREAM」という名称の米国特許出願公開第2005/0027462号明細書に記載されているように、いくつかの実施形態では、例えば信号雑音または他の信号アーチファクト (signal artifacts) により検体濃度を正確に表さない異常点を消去するために、生データストリームを連続的または定期的にアルゴリズムにより平滑化または他の方法で修正することができる。

【0571】

図15Aを再び参照すると、センサシステム10に動作可能にリンクされている受信機158が、センサシステム10から入力モジュール174を介してデータストリームを受け取る。一実施形態では、入力モジュールは、センサシステム10からのデータストリームを受け取り同期化するようにともに機能する、RF送受信機 (図示せず) と動作可能に接続された水晶振動子を含む。ただし、入力モジュール174はセンサからのデータを受け取ることができるような方法に構成することもできる。より詳細は後述するが、入力モジュール174はデータストリームを受け取ると、データストリームを処理するプロセッサ176に送る。

【0572】

プロセッサ176は、データを保存し、データストリームを分析し、検体センサデータを較正し、検体値を予測し、予測された検体値を時間対応する測定された検体値と比較し、予測された検体値の変動を分析し、データをダウンロードし、検体値、プロンプト、メッセージ、注意、アラーム等を提供することによってユーザインターフェースを制御するなどの処理を実行する、中央制御ユニットである。プロセッサは、本明細書に記載されている処理を実行するハードウェア及びソフトウェアを含み、例えば、フラッシュメモリはデータを永久的または半永久的に保存し、センサID、受信機IDなどのデータを保存し、且つデータストリームを処理するようにプログラミングし (例えば、予測及び本明細書に記載されている他のアルゴリズムを実行するようにプログラミングするなど)、ランダムアクセスメモリ (RAM) はシステムのキャッシュメモリを保存し、データ処理に有用である。

【0573】

好ましくは、入力モジュール174またはプロセッサモジュール176は、データの完全性を検証するために、エラーがある場合にデータ回復方法を使用して、または使用せずに、サイクルの冗長性検査 (Cyclic Redundancy Check: CRC) を実行する。いくつかの実施形態では、データストリームのエラーを訂正するために、ハミングコードまたはリードソロモン符号化/復号方法などを使用する、エラー訂正法を利用する。1つの代替実施形態では、反復的復号法を使用しており、復号は最も可能性の高い復号信号を判断するように反復的に (例えば、閉ループで) 処理される。このタイプの復号によって、雑音フロアより高い0.5 dBほどの低さの信号の復元が可能であり、同じ信号を復元するのに約3 dBまたは信号の2倍以上の電力を必要とする (例えば、ターボ符号)、従来の非反

10

20

30

40

50

復的復号法（例えば、リードソロモン（Reed-Solomon））と対照的である。

【0574】

プロセッサ176と一体型及び/または動作可能に接続されている出力モジュール178は、センサシステム10から受け取ったデータストリームに基づいて出力を生成するためのプログラミング及びプロセッサ176内で生じるその処理を含む。いくつかの実施形態では、出力はユーザインターフェース160を介して生成される。

【0575】

ユーザインターフェース160は、キーボード162、スピーカ164、バイブレータ166、バックライト168、液晶ディスプレイ（LCD）画面170、及び1つまたは複数のボタン172を含む。ユーザインターフェース160を含むコンポーネントによって、ユーザと受信機の相互作用が可能になるよう制御することを含む。キーボード162によって、例えば、食事時間、運動、インスリン投与、カスタマイズされた治療勧告、及び基準検体値など、自身に関するユーザ情報を入力することが可能になる。スピーカ164は、例えば、糖尿病患者に高血糖または低血糖状態が存在及び/または予測されるなどの状態に関して、可聴信号または警告を発生することができる。バイブレータ166は、例えば、上記でスピーカを参照して説明したような理由に関して、触覚信号または警告を発生することができる。バックライト168は、例えば、明るさが低い状態でユーザがLCD170を読み取るのを助けるために設けることができる。2004年12月8日出願された「SIGNAL PROCESSING FOR CONTINUOUS ANALYTE SENSORS」という名称の米国特許出願公開第2005/0203360号明細書に記載されているように、LCD170は、例えばユーザに視覚的データ出力をもたらすように設けることができる。図15Bから15Dは、画面170上に表示することのできる、いくつかの別の視覚的ディスプレイを示す。いくつかの実施形態では、LCDはタッチ起動画面であり、例えば画面上のメニューからユーザがそれぞれを選択することが可能である。例えば、トグル、メニュー選択、オプション選択、モード選択、及びリセットのために、ボタン172を設けることができる。いくつかの代替実施形態では、音声起動制御を可能にするようにマイクを設けることができる。

【0576】

いくつかの実施形態では、ユーザインターフェース上にプロンプトまたはメッセージを表示して、基準異常値、基準検体値の要求、治療勧告、予測された検体値から測定された検体値の偏差等の情報をユーザに伝達することができる。更に、プロンプトを表示して、較正または較正のトラブルシューティングによってユーザをガイドすることができる。

【0577】

更に、出力モジュール178からのデータ出力は、受信機158と外部デバイス180の間で有線または無線、一方向または双方向の通信を可能にする。外部デバイス180は、受信機158とインターフェースまたは通信するどのようなデバイスとすることもできる。いくつかの実施形態では、外部デバイス180はコンピュータであり、受信機158は、例えば患者または医師によって遡及的分析のために、履歴データをダウンロードすることが可能である。いくつかの実施形態では、外部デバイス180はモデムまたは他の電気通信局であり、受信機158は電気通信回線を通して医師や家族など別の当事者に、警告、注意、緊急メッセージ等を送ることができる。いくつかの実施形態では、外部デバイス180はインスリンペンであり、受信機158はインスリン量及び時間などの治療勧告をインスリンペンに通信することができる。いくつかの実施形態では、外部デバイス180はインスリンポンプであり、受信機158はインスリン量及び時間などの治療勧告をインスリンポンプに通信することができる。外部デバイス180は、例えば、ペースメーカー、埋め込み式検体センサパッチ、他の注入デバイス、テレメトリデバイス等、他の技術または医療用デバイスを含むことができる。

【0578】

キーボード162、ボタン172、マイク（図示せず）、及び外部デバイス180を含むユーザインターフェース160は、データの入力が可能であるように構成することがで

10

20

30

40

50



きる。データ入力、例えば、患者に関する情報（例えば食事時間、運動等）を取得し、医師からの指示（例えばカスタマイズされた治療勧告、標的等）を受け、ソフトウェア更新をダウンロードする際に有用である。キーボード、ボタン、タッチ画面、及びマイクはすべて、ユーザがデータを受信機に直接入力できる機構の例である。サーバ、パーソナルコンピュータ、携帯情報端末、インスリンポンプ、及びインスリンペンは、有用な情報を受信機に提供することができる外部デバイスの例である。患者の体の他の特徴を測定する、センサ内部または外部の他のデバイス（例えば、温度センサ、加速度計、心拍モニタ、酸素モニタ等）を使用して、データ処理の際に有用な入力を提供することができる。一実施形態では、ユーザインターフェースは、患者に現在の活動に最も関連の高い活動を選択するように要求することができ、個人の生理学的パターンと関連付ける、または他のデータ処理の際に有用となり得る。別の実施形態では、温度センサ及び/または心拍モニタによって、個人の活動、代謝、及びグルコース変動を関連付ける際に有用な情報を提供することができる。データ入力の数例をここに示したが、様々な情報を入力することができ、データ処理の際に有用とすることができる。

10

#### 【0579】

図15Bは、連続または単点のグルコース情報をトレンドグラフ184及び単一数値186の形で示す、LCD画面170の図である。トレンドグラフは、目標範囲を表す上側及び下側境界182を示し、患者はこれらの間に自身のグルコース値を維持するべきである。好ましくは、患者または看護者などのユーザがこれらの境界182を構成またはカスタマイズできるように、受信機は構成されている。時間の経過による連続的検体値と併せて視覚的境界182を示すことによって（例えば、トレンドグラフ184）、単点（単一数値186）だけと比較して、ユーザは自身の検体濃度を管理する方法をより良く学ぶことができる（例えば、糖尿病患者は自身のグルコース濃度を管理する方法をより良く学ぶことができる）。図15Bは1時間のトレンドグラフを示すが（例えば、1時間という時間範囲188によって示される）、スクリーン170上に例えば3時間、9時間、1日等、様々な時間範囲を表すことができる。

20

#### 【0580】

図15Cは、患者の検体濃度が下側境界（境界182参照）を下回ることによって表示することができる、低値の警告画面を表すLCD画面170の図である。この例示的な画面では、患者のグルコース濃度が、例えば図15Bで設定された下側境界を下回る、55mg/dLに低下している。矢印190は、例えばグルコース濃度が継続して低下していることを示す、検体の傾向を表す。注釈192（「低」）は、患者に自身のグルコース濃度が、例えば臨床的に安全な値であると考えられる事前設定した限界を下回っていることを、迅速かつ明確に警告する際に有用である。図15Dは、患者の検体濃度が上側境界（境界182を参照）を超えて上昇していることに反応して表示することができる、高値の警告画面を示すLCD画面170の図である。この例示的な画面では、患者のグルコース濃度が、患者が設定した境界を上回る200mg/dLに上昇しており、それにより高値の警告画面を起動させる。矢印190は、例えばグルコース濃度が継続して上昇していることを示す、検体の傾向を表す。注釈192（「高」）は、患者に自身のグルコース濃度が、例えば臨床的に安全な値であると考えられる事前設定した限界を上回っていることを、迅速かつ明確に警告する際に有用である。

30

40

#### 【0581】

いくつかの例示的な画面が示されているが、好ましい実施形態で説明されている情報のいずれか、並びに別の情報を示すために、様々な画面を設けることができる。ユーザは（例えば、ボタン172を使用して）これらの画面の間を切り換えることができ、且つ/または受信機158内のプログラミングに反応して画面を自動的に表示することができ、同時に別のタイプ（例えば、可聴または触覚）の警告を伴うことができる。

#### 【0582】

##### アルゴリズム

図16Aは一実施形態におけるセンサデータの初期校正及びデータ出力を示すフローチ

50

ヤート200であり、較正は基準検体データに反応する。開始モードともいう初期較正は、例えば電子機器ユニットを特定のセンサではじめて使用するときなど、センサの起動時に生じる。ある実施形態では、開始時の較正は、システムが通常モードまたは停止モードではないと判断するときを開始され、図19を参照してより詳細に説明する。

【0583】

検体センサの較正は、センサデータ信号をユーザにとって意味のある予測検体測定値に変換する、データ処理を含む。従って、基準検体値を使用して検体センサからのデータ信号を較正することができる。

【0584】

ブロック202では、センサデータモジュールともいう、センサデータを受け取るモジュールが、1つまたは複数の時間間隔のセンサデータ点を含むセンサデータ（例えば、データストリーム）を、センサ32から受信機158を介して受け取り、これはセンサ32との有線または無線通信とすることができる。センサデータ点は、ある実施形態では、例えば有限インパルス応答（finite impulse response：FIR）または無限インパルス応答（infinite impulse response：IIR）フィルタなどのフィルタを使用して平滑化（フィルタリング）することができる。センサ起動の際、初期較正前に受信機はセンサデータを受け取り保存するが、初期較正まで、及び任意で、センサの安定が確定するまで、データをユーザに表示しないように構成することができる。いくつかの実施形態では、データストリームを評価してセンサのブレイクイン（試験管内または生体内のセンサの平衡）を判断することができる。

【0585】

ブロック204では、基準入力モジュールともいう、基準データを受け取るモジュールが、1つまたは複数の基準データ点を含む基準検体モニタからの基準データを受け取る。一実施形態では、基準検体点は血液検体自己測定検査（例えば、指穿刺検査）の結果を含むことができる。例えば、ユーザは検体値（例えば、点）を得るために、既知の検体センサを使用して血液検体自己測定検査を行うことができ、次いで検体値の数値をコンピュータシステム内へ入力することができる。あるいは、血液検体自己測定検査は、受信機（例えば、コンピュータシステム）との有線または無線接続を通して、ユーザが2つのデバイス間の接続を単純に開始できるようにコンピュータシステムへ転送され、基準検体データは血液検体自己測定検査と受信機の間で受け渡され、またはダウンロードされる。更に別の実施形態では、検体自己測定検査（例えば、SMBG）は、ユーザが血液試料を受信機に単純に供給できるように受信機と一体型であり、受信機は基準検体値を判断するように検体検査を実行する。2004年11月17日に出版された「INTEGRATED RECEIVER FOR CONTINUOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0154271号明細書には、基準検体モニタを連続的検体センサの受信機に統合するためのいくつかのシステム及び方法が説明されている。

【0586】

いくつかの代替実施形態では、基準データは、例えば本明細書に記載された経皮的検体センサまたは別のタイプの適切な連続的な検体センサなど、別の実質的に連続的な検体センサからのセンサデータに基づく。2つ以上の一連の経皮的（または他の連続的）センサを使用する実施形態では、センサを、個別または重なり合う期間のセンサデータをもたらすように使用することができる。このような実施形態では、1つの連続的なセンサからのセンサデータを使用して別の連続的なセンサを較正することができ、または続いて使用する連続的なセンサの妥当性を確認することができる。

【0587】

いくつかの実施形態では、基準データは、受け取った基準検体データの正確性を時間対応するセンサデータと比較して評価する「異常値検出」を受けることができる。1つの実施形態では、基準データを、データが所定の閾値内に該当するかどうか判断するように、修正クラークエラーグリッド（例えば、異なる領域との境界がわずかに修正されたクラークエラーグリッドと同様の検査）でセンサデータと比較する。データが所定の閾値内に該

10

20

30

40

50

当しない場合、別の基準検体データを要求するように受信機を構成することができる。別の基準検体データが第1の基準検体データを確認する（例えば、密接に関連する）と、次いで第1及び第2の基準値が正確であると仮定され、センサの較正が調整または再起動される。あるいは、第2の基準検体値が所定の閾値の範囲内に該当する場合、次いで第1の基準検体値は異常値であると推定され、代わりに第2の基準検体値をアルゴリズムに使用する。異常値検出の1つの代替実施形態では、予期される検体値を推測するために予測が使用され、実際の値及び実質的対応のために評価されるデルタと比較される。ただし、異常値検出の他の方法も可能である。

**【0588】**

ユーザから受け取る基準値に、ある許容パラメータを設定することができる。例えば、一実施形態では、受信機は約40mg/dLから約400mg/dLの基準検体値のみを受け入れるように構成されている。

**【0589】**

ブロック206では、プロセッサモジュールともいう、データ対応モジュールが1つ以上の対応データ対を作成するように、基準データ（例えば、1つまたは複数の基準検体データ点）と実質的に時間対応するセンサデータ（例えば、1つまたは複数のセンサデータ点）を対応させる。1つの基準データ点を1つの時間対応するセンサデータ点と対応させて、対応データ対を形成することができる。あるいは、複数の基準データ点を平均化し（例えば、均等または不均等な加重平均、平均値、中央値等）、1つの時間対応するセンサデータ点と対応させて、対応データ対を形成することができ、1つの基準データ点を平均化された複数の時間対応するセンサデータ点と対応させて、対応データ対を形成することができる。

**【0590】**

一実施形態では、時間対応するセンサデータは、基準検体データのタイムスタンプ（例えば、基準検体データが取得された時間）後、約0分から約20分に生じる1つまたは複数のセンサデータ点を含む。一実施形態では、システムのタイムラグ（例えば、検体が検体センサの膜を通して拡散するのに必要な時間）を補償するために、5分の遅延が選択される。代替実施形態では、時間対応するセンサ値は、上記の実施形態のものより大きく、または小さくてもよく、例えば60分である。センサデータと基準データの時間対応の変動性の原因は、例えばデータ平滑化フィルタによって導入された時間遅延がより長いまたは短いこと、または検体センサの構成によって生じる生理学的タイムラグがより大きいまたはより小さいことに起因すると考えることができる。

**【0591】**

センサのいくつかの実施形態では、基準検体データは、データが受信機に入力される時間とは異なる時間に取得される。従って、基準検体の「タイムスタンプ（time stamp）」（例えば、基準検体値が取得された時間）は、受信機が基準検体データを取得した時間と同じではない。従って、いくつかの実施形態は、受信機が各基準検体値のための正確なタイムスタンプ、すなわち、基準値がユーザから実際に取得された時間を保存することを保証する、タイムスタンプ要件を含む。

**【0592】**

ある実施形態では、所定の期間（例えば、約30分）にわたって個々のセンサ値に対する基準データ点を使用して最良の対応対を評価するように、検査を使用する。1つのそのような実施形態では、基準データ点は5分間隔でセンサデータ点と対応され、各対応対は評価される。最良の相関を有する対応対を、データ処理のための対応対として選択することができる。いくつかの代替実施形態では、基準データ点と所定期間にわたる複数のセンサデータ点の平均の対応対を使用して、対応対を形成することができる。

**【0593】**

ブロック208では、プロセッサモジュールともいう較正設定モジュールによって、基準検体データとセンサ検体データの間関係を判断するために使用される、1つまたは複数の

10

20

30

40

50

対応データ対の組から初期較正設定を形成する。初期較正設定を形成する対応データ対は、所定の基準に従って選択することができる。初期較正設定の基準は、更新較正設定の基準と同じまたは異なるものとしてすることができる。ある実施形態では、初期較正設定のために選択されるデータ対の数は1である。他の実施形態では、初期較正設定にn個のデータ対が選択され、n個は受け取った基準データ点の周波数の関数である。様々な実施形態において、2つのデータ対が初期較正設定を構成し、または6個のデータ対が初期較正設定を形成する。実質的に連続的な検体センサによって基準データを提供する実施形態では、数多くのデータ点を使用して基準データを6データ対より多く（例えば、数ダースまたは数百ものデータ対）を提供する。1つの例示的な実施形態では、例えば、実質的に連続的な検体センサが1日あたり288個（24時間にわたって5分おき）の基準データ点を提供し、それにより1日あたり288回の対応データ対の機会を提供する。好ましい実施形態では対応データ対の特定の数を参照したが、所与の期間にわたって適切な数の対応データ対を使用することができる。

10

**【0594】**

ある実施形態では、データ対はある検体値の閾値内のみで選択され、例えば基準検体値が約40mg/dLから約400mg/dLである。ある実施形態では、初期較正設定を形成するデータ対はタイムスタンプに従って、例えば埋め込み後に所定の「ブレイクイン」期間を待機することによって選択され、センサデータの安定性が増加することができる。ある実施形態では、初期較正設定を形成するデータ対は、例えば2時間以上など、所定の期間にわたって分散されている。ある実施形態では、初期較正設定を形成するデータ対は、例えば少なくとも90mg/dL以上の範囲など、所定のグルコース範囲にわたって分散されている。

20

**【0595】**

ブロック210では、プロセッサモジュールともいう、変換関数モジュールが較正設定を使用して変換関数を生成する。変換関数は実質的に基準検体データと検体センサデータの間を規定する。

**【0596】**

好ましい実施形態で様々な既知の方法を使用して、較正設定から変換関数を生成することができる。複数の対応データ点が較正設定を形成する一実施形態では、線形最小二乗回帰を使用して変換関数を計算する。例えば、この回帰は、 $y = mx + b$ の式を使用して、傾き及びオフセットを計算する。様々な回帰または他の変換方式を実施することができる。

30

**【0597】**

いくつかの代替実施形態では、センサはセンサの較正を簡略化するために二重電極システムを使用して単点で較正される。1つのそのような二重電極システムでは、第1の電極は過酸化水素センサとして機能し、本明細書に述べたように動作する、グルコースオキシダーゼが上に配設された膜システムを含む。第2の電極は、第1の電極と同様であるが修正された膜システムを備えた（例えば、酵素ドメインを排除した）過酸化水素センサである。この第2の電極は、ほとんどがベースライン信号bから構成されている信号を提供する。

40

**【0598】**

いくつかの二重電極システムでは、実質的にベースラインを含まないグルコース信号を得るために、グルコース信号からベースライン信号を（電子的またはデジタル的に）減じる。従って、単一对の測定値で、 $y = mx$ の式を解くことによって結果的な差の信号を較正することができる。この代替実施形態で行うことのできる埋め込まれたセンサの較正は、対の測定値の値/範囲への依存がより低く、手動での血糖値測定のエラーの影響をより受けにくく、且つユーザの主要なグルコース情報源として、ユーザがセンサを使用しやすくすることができる。2004年12月3日に出版された「CALIBRATION TECHNIQUES FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0143635号明細書では、センサ信号からベースラインを減じるためのシステム及び方法が説明

50

されている。

【0599】

二重電極システムのいくつかの代替実施形態では、検体センサは各電極から得られた信号を（例えば、ベースライン信号を減じることなく）、別個に伝送するように構成されている。このように、受信機はこれらの信号を処理して、センサ及び/または検体濃度に関する別の情報を判断することができる。例えば、第1及び第2の電極からの信号を比較することによって、ベースライン及び/または感度の変化を（例えば、基準検体値を使用せずに）検出及び/または測定し、較正を更新するために使用することができる。1つのこのような例では、時間の経過とともに対応する第1及び第2の信号をモニタリングすることによって、ベースラインによって影響される信号の量を測定することができる。別のこの

10

【0600】

いくつかの代替実施形態では、回帰式  $y = mx + b$  を使用して、変換関数を計算することができる。ただし、事前情報を  $m$  及び/または  $b$  に使用することができ、それによって、より少ない対の測定値で較正を行うことが可能である。1つの較正方法では、（例えば、生体内または試験管内試験から得られた）事前情報によって、（例えば、センサ挿入前に）センサによって得られた測定値からセンサデータを分析することによって、センサの感度及び/またはセンサのベースライン信号を判断する。例えば、試験管内センサパラメータと生体内パラメータの間に予測関係がある場合、この情報を較正手順によって使用

20

【0601】

別の代替実施形態では、回帰解析から判断されるベースライン ( $b$ ) 及び/または感度 ( $m$ ) を誘導または確認するために、事前情報を使用することができる。この実施形態では、変換関数を規定する回帰線のための境界を設定することができ、作用センサを正確かつ簡単に（2点で）較正し、非作用センサの較正を排除するようになっている。境界が狭すぎると、作用センサは較正に入ることができないことがある。同様に、境界が緩すぎると、式は不正確な較正を招くことがあり、または非作用センサを較正に入れてしまうことがある。例えば、回帰を実行した後、最終的な傾き及び/またはベースラインを試験し、所定の許容閾値（境界）内にあるかどうかを判断する。これらの所定の許容可能な境界は生体内または試験管内試験から、（例えば、1組のセンサ/患者の組から、この組が将来のデータを表すと仮定して、収集されたセンサ感度及び/またはベースラインの遡及的分析によって、）得ることができる。

30

【0602】

傾き及び/またはベースラインが所定の許容可能な境界内にあるとき、回帰は許容可能であると考えられ、処理は次のステップを継続する（例えば、ブロック212）。あるいは、傾き及び/またはベースラインが所定の許容可能な境界外にあるとき、回帰の訂正、またはシステムが誤ったデータを処理または表示しないようにするフェールセーフのいずれかのステップが取られる。これは、回帰が誤った傾きまたはベースライン値をもたらす状況で有用となり得る。例えば、回帰に使用される点（対応対）の値が近すぎるとき、値が更に離れている場合に比べて、結果的に得られる回帰は統計的な正確性がより低い。別の例として、適正に展開されていないセンサまたは展開中に損傷を受けたセンサでは、歪んだまたは誤ったベースライン信号が得られる場合がある。

40

【0603】

いくつかの代替実施形態では、センサシステムは患者による初期及び/または更新較正

50

を必要としない。「ゼロ点較正」実施形態ともいうが、これらの代替実施形態では、初期及び/または更新較正のための基準検体測定をする必要なしに、センサシステムを使用することが可能である。一般に、好ましい実施形態のシステム及び方法は、特に厳密に管理された製造過程が使用されるとき、安定的で反復可能なセンサ製造を提供する。すなわち、好ましい実施形態のセンサのバッチは、試験管内で試験したとき実質的に同じベースライン (b) 及び/または感度 (m) ( $\pm 10\%$ ) で設計することができる。更に、好ましい実施形態のセンサは生体内で反復可能な m 及び b で設計することができる。従って、埋め込み前に得られた情報のみを使用して (すなわち、初期較正は基準検体値を必要としない)、生センサデータを較正されたセンサデータへと変換することを可能にする初期較正ファクター (変換関数) を、センサ (センサ電子機器及び/または受信機電子機器) にプログラム可能である。更に、センサの寿命中に再較正 (更新較正) する必要をなくするために、センサは、生体内で時間の経過とともに感度及び/またはベースラインのドリフトを最小限に抑えるように、設計される。従って、好ましい実施形態はゼロ点較正に製造することができる。

#### 【0604】

図16Bは、傾き及びベースラインの事前情報を使用する1つの例を示すグラフである。x軸は基準グルコース源からの基準グルコースデータ (血糖) を mg/dL 単位で表し、y軸は好ましい実施形態の経皮的グルコースセンサからのセンサデータをカウント単位で表す。上境界線215はこの例における「許容性」の上境界を表す回帰線であり、下境界線216はこの例における「許容性」の下境界を表す回帰線である。境界線215、216は、好ましい実施形態で説明されているように、グルコースセンサの生体内感度及びベースラインの遡及的分析から得た。

#### 【0605】

複数の対応データ対217は、好ましい実施形態で説明されているようにグルコースセンサから得られた較正設定のデータ対を表す。対応データ対は、センサデータ及び時間対応する基準グルコースデータに従ってプロットされている。回帰線218は、最小二乗回帰を使用して対応データ対217を回帰した結果を表す。この例では、回帰線は、センサ較正が許容可能であることを示す、上及び下境界線215、216の範囲内にある。

#### 【0606】

ただし、傾き及び/またはベースラインが、このグラフでは上及び/または下境界線215、216と交差する線を示す、所定の許容範囲外である場合、システムはベースライン値を仮定し仮定したベースラインで回帰 (または回帰の修正版) を再び実行し、仮定されたベースライン値は生体内または試験管内試験から導かれるように構成される。その後、新しく導出された傾き及びベースラインを再び試験して、所定の許容境界内に入っているかどうか判断する。同様に、境界試験の結果に応じて処理が続けられる。一般に、いくつかの対応対 (例えば、較正設定) では、回帰線の傾き (感度) が大きいほどベースラインが低く、回帰線の傾き (感度) が小さいほどベースラインが高い。従って、ベースラインを仮定し境界に対して検査するステップは、ベースライン、感度、試験管内試験、及び/または生体内試験に基づいて、様々な仮定ベースラインを使用して繰り返すことができる。例えば、感度が高いために境界試験が失敗した場合、より高いベースラインを仮定し、回帰を再度実行し、境界を検査する。ベースライン及び/感度の仮定を約2回反復し、修正された回帰を実行した後、(結果的に得られる回帰線が境界外にある場合) システムはエラーが起きたと仮定し、フェールセーフを実行することが好ましい。「フェールセーフ (fail-safe)」という用語はシステム処理の修正を含み、及び/または検出されたエラーに応じたデータの表示が不正確なまたは臨床的に関連のない検体値の報告を回避する。

#### 【0607】

別の電極を使用する多様な実施形態では、事前情報 (例えば、試験管内または生体内試験)、信号処理、または較正過程の助けとなる他の情報を単独または組合せて使用して、患者によって取得される基準検体値への較正の依存を低減または排除することができる。

10

20

30

40

50

## 【0608】

ブロック212では、センサデータ変換モジュールは変換関数を使用して、センサデータを実質的にリアルタイムの検体値推定に変換し、これを較正データ、またはセンサデータを連続的（または間欠的）にセンサから受け取ることで変換センサデータともいう。例えば、受信機に「カウント」で提供することのできるセンサデータは、推定検体値にmg/dLで伝達される。言い換えると、時間における所与のオフセット値を生値（例えば、カウント）から減じることができ、推定検体値を得るために傾きで割る。

## 【0609】

## 【数1】

$$\text{mg/dL} = \frac{\text{生の値} - \text{オフセット}}{\text{傾き}}$$

10

## 【0610】

いくつかの代替実施形態では、センサ及び/または基準検体値を遡及的分析のためにデータベースに保存する。

## 【0611】

ブロック214では、出力モジュールがユーザインターフェースを解してユーザへ出力を提供する。出力は、センサデータを有意義な検体値に変換することによって決定された推定検体値を表す。ユーザ出力は、例えば、検体濃度の方向傾向を表す数値での推定検体値、及び/または経時的な推定検体データのグラフィック表示の形とすることができる。例えば、聴覚的及び触覚的など、推定検体値の他の表示も可能である。

20

## 【0612】

いくつかの実施形態では、グラフ上に注釈が設けられる。例えば、患者が経験した事象を表す、ビットマップイメージが表示される。例えば、食事、インスリン、運動、センサ挿入、睡眠等に関する情報を受信機によって（患者の入力または別のデバイスからの伝送の受け取りによって）入手し、時間の経過とともに患者のグルコースのグラフィック表示上に表示することができる。時間の経過とともに患者のグルコース濃度と対応する患者の生命事象を図示することは、患者にさまざまな事象に反応する自身の代謝を教える際に有用であると考えられている。

30

## 【0613】

更に別の代替実施形態では、センサは別の検体を測定するように1つまたは複数の別の電極を使用する。このような測定値は、センサを較正する際に使用するためのベースラインまたは感度測定値をもたらすことができる。更に、ベースライン及び/または感度測定値を使用して、データのデジタルフィルタリングやデータの表示中断などのイベントを開始させることができ、それらはすべて2004年12月3日に出願された「CALIBRATION TECHNIQUES FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0143635号明細書に、より詳細に説明されている。

## 【0614】

図17は、一実施形態で統計的、臨床的、及び/または生理学的な許容可能性のために基準及び/またはセンサデータを評価することを示す、フローチャート220を示す。いくつかの許容試験が本明細書で開示されているが、既知のいずれかの統計的、臨床的、生理学的基準及び方法を適用して、基準及びセンサ検体データの許容性を評価することができる。

40

## 【0615】

基準及びセンサデータの不对応の1つの理由は、例えばセンサを患者の体内に挿入し、検体のセンサへの輸送を阻止するようにセンサの細胞侵襲が始まるとき、時間の経過とともに起きる感度のドリフトである。従って、感度のドリフトが起きたかどうか、及び較正を更新するべきかどうかを判断するために、基準検体データに対して変換されたセンサデ

50

ータの許容性を検証することが有利となり得る。

【0616】

一実施形態では、対応の許容性を判断するために、基準検体データは、実質的に時間対応する変換センサデータに関して評価される。例えば、臨床的許容性は、時間対応する検体測定値（例えば、グルコースセンサからのデータと基準グルコースモニターからのデータ）間の偏差及びセンサ及び/または基準データによって表示されるグルコース値に基づいた偏差に関連する、（例えば、糖尿病患者の意思決定に対する）リスクを考慮する。基準及びセンサ検体データの臨床的許容性を評価し、それに依存するユーザインターフェースを管理することによって、臨床的リスクを最小限にすることができる。好ましくは、受信機は基準データが得られると毎回、臨床的許容性を評価する。

10

【0617】

図16を参照してより詳細に述べたように、初期校正の後、センサデータ受取りモジュール222が実質的に連続的なセンサデータ（例えば、データストリーム）を、受信機を介して受け取り、そのデータを推定検体値に変換する。本明細書で使用される「実質的に連続的」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、数秒から例えば1、2、または5分以上の間隔を置いて（例えば、時間的に離して）測定された個々の測定値のデータストリームを指して使用される。センサデータを連続的に変換するとき、場合によっては、例えばセンサ感度の変化（ドリフト）に応じて再校正することができる。センサの初期校正及び再校正には基準検体値が必要である。従って、受信機は適切な処理のために適時基準検体データを受け取ることができる。

20

【0618】

ブロック222では、基準入力モジュールともいう基準データ受取りモジュールは、基準検体モニタから基準検体データを受け取る。一実施形態では、基準データは基準モニタから取得した1つの検体値を含む。ただし、いくつかの代替実施形態では、基準データはユーザがユーザインターフェースに入力し、本明細書に記載されているような既知の方法で平均化した、いくつかの検体値を含む。いくつかの代替実施形態では、基準データは別の連続的検体センサから取得した複数の検体値を含む。

【0619】

基準データは、例えば時間、酸素濃度、体位の影響、及び患者が入力した環境データなど、環境的及び生理学的項目に従って前選別することができる。センサが埋め込み可能なグルコースセンサを含む1つの例示的实施形態では、グルコースセンサ内の酸素センサを使用して、正確なグルコース感知のために必要な酵素及び電気化学的反応が首尾良く完了するように十分な酸素が供給されているかどうかを判断する。別の例示的実施形態では、食事時間及び/または運動量などのデータを患者にユーザインターフェースに入力させるように促し、これを使用して基準データの許容の可能性を判断することができる。更に別の例示的実施形態では、基準データを時間対応するセンサデータと対応させ、次いでそれを修正された臨床エラーグリッドで評価して、臨床的な許容性を判断する。

30

【0620】

上記で説明したいくつかの評価データを使用して、基準検体測定値のための最適な時間を評価することができる。それに対応して、ユーザインターフェースはユーザに所与の期間内で校正するために基準データ点を入力するよう促すことができる。その結果、受信機は最適な校正時間中にユーザに積極的に促すので、環境的及び生理学的制限によるエラーの起こりやすさを減少させ、校正の整合性及び許容性を増加させることができる。

40

【0621】

ブロック224では、許容性モジュールともいうが、評価モジュールが新しく受け取った基準データを評価する。一実施形態では、評価モジュールは新しく受け取った基準データ及び時間対応的に変換されたセンサデータ（新しい対応データ対）の臨床的許容性を評価する。一実施形態では、臨床的許容性評価モジュール224は、基準データを実質的に時間対応する変換センサ値と対応させ、クラークエラーグリッド座標を判断する。この実施形態では、クラークエラーグリッドのA及びB領域に該当する対応は、臨床的に許容

50



であるとみなされ、クラークエラーグリッドのC、D、及びE領域に該当する対応対は、臨床的に許容であるとみなされない。

【0622】

臨床的な許容性を評価する他の様々な既知の方法を使用することができる。1つの代替実施形態では、コンセンサスグリッドを使用して、基準データ及びセンサデータの臨床的許容性を評価する。別の代替実施形態では、平均絶対誤差計算を使用して基準データの臨床的許容性を評価することができる。別の代替実施形態では、既知のグリッド（例えば、クラークエラーまたはコンセンサス）など関連する臨床許容性試験、及び時間及び/または検体濃度の増減傾向など別のパラメータを使用して、臨床的許容性を評価することができる。別の代替実施形態では、変化率計算を使用して臨床的許容性を評価することができる。受け取った基準データが実質的にリアルタイムである、更に別の代替実施形態では、変換関数を使用して、基準検体値のタイムスタンプに対応する時間の推定グルコース値を予測する（これは本明細書で説明したように、センサデータにタイムラグがあるために必要となることがある）。従って、閾値を、予測された推定グルコース値及び、あれば基準検体値の差異に設定することができる。いくつかの代替実施形態では、本明細書でより詳細に記載されているが、生理学的及び/または統計的許容性のために基準データを評価する。

10

【0623】

決定ブロック226で、評価の結果が査定される。許容性が決定された場合、ついで処理がブロック228へ続き、較正設定で新しい対応データ対を使用して変換関数を再計算する。

20

【0624】

ブロック228で、新しく受け取った基準データに関連する新しい対応データ対を使用して、変換関数モジュールが変換関数を再計算する。一実施形態では、変換関数モジュールが新しく受け取った基準データ（例えば、対応センサデータを含む）を較正設定に追加し、それに従って変換関数を再計算する。代替実施形態では、変換関数モジュールが、最も古い、及び/または最も調和性が低い対応データ対を較正設定から排除し、それに従って変換関数を再計算する。

【0625】

ブロック230では、センサデータ変換モジュールが、（ブロック228から）新しい変換関数を使用して、上記でより詳しく記載されているが、連続的に（または間欠的に）センサデータを、較正データまたは変換センサデータともいう、推定検体値へと変換する。

30

【0626】

ブロック232では、出力モジュールがユーザインターフェースを介してユーザへ出力を提供する。出力は、センサデータを有意義な検体値に変換することによって決定された推定検体値を表す。ユーザ出力は、例えば、検体濃度の方向傾向を表す数値での推定検体値、及び/または経時的な推定検体データのグラフィック表示の形とすることができる。例えば、聴覚的及び触覚的など、推定検体値の他の表示も可能である。

【0627】

ただし、許容性が判断ブロック226で負（許容不可）と判断される場合、処理は較正設定を調整するためにブロック234に進む。較正設定調整の一実施形態では、変換関数モジュールが1つまたは複数の最も古い対応データ対を排除し、それに従って変換関数を再計算する。代替実施形態では、変換関数モジュールが、最も調和性が低い対応データ対を較正設定から排除し、それに従って変換関数を再計算する。

40

【0628】

ブロック236では、変換関数モジュールが、調整された較正設定を使用して変換関数を再生成する。理論によって拘束されるものではないが、最も調和性が低い及び/または最も古い対応データ対を較正設定から排除することによって、時間の経過に伴うセンサ感度のドリフトの影響を排除または消去することができ、変換関数をセンサの電流感度をよ

50

り良く表すように調整する。

【0629】

ブロック224では、評価モジュールが、新しく受け取った基準データを、新しい変換関数(ブロック236)を使用して変換された時間対応する変換センサデータとともに再評価する。決定ブロック226を参照して上述したように、評価の結果を査定するために、フローは決定ブロック238へと続く。許容性が決定されると、次いで処理はブロック230へと続き、新しい変換関数を使用してセンサデータを変換し、較正されたセンサデータをユーザインターフェースに連続的に表示する。

【0630】

ただし、許容性が決定ブロック226で負と判断される場合、処理ループは較正設定を再度調整するためにブロック234に戻る。この過程は、較正設定が較正に十分ではない、例えば較正設定が変換関数を生成する対応データ対を1つしか持たない、または1つも持たない時点まで続けることができる。この状況では、システムは、例えば図16及び19を参照してより詳細に述べているが、初期較正または開始モードに戻ることができる。あるいは、過程は、不適切な対応データ対が十分に排除され、許容可能性が正に判断されるまで続けることができる。

10

【0631】

代替実施形態では、許容性は品質評価によって決定され、例えば較正品質は、生センサデータから推定検体値への較正及び変換に使用される変換関数と関連する信頼性を決定する、較正設定を形成するデータの統計的関連性を決定することによって、評価することができる。例えば、2003年8月1日に出願された「SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA」という名称の米国特許出願公開第2005/0027463号明細書を参照されたい。

20

【0632】

あるいは、各対応データ対は、上述したように、臨床的または統計的許容性に基づいて評価することができるが、対応データ対が評価基準を通過しないとき、システムはユーザからの別の対応データ対を要求するように構成することができる。このように、二次チェックを使用して、エラーが基準グルコース値またはセンサ値のどちらによる可能性が高いか判断することができる。第2の基準グルコース値が第1の基準グルコース値と実質的に相関する場合、基準グルコース値はより正確でありセンサ値が誤りであると推測することができる。センサ値のエラーに関するいくつかの理由には、例えば、低酸素による信号のベースラインの変動または信号の雑音がある。このような場合、システムは、二次的な基準グルコース値を使用して較正を再起動するように構成することができる。ただし、基準グルコース値が実質的に相関しない場合、センサグルコース値がより正確であり、基準グルコース値がアルゴリズムから消去されると推測することができる。

30

【0633】

図18は、一実施形態における、異常値のための較正センサデータの評価を示すフローチャート250を示す。センサデータは一般的に正確であり信頼できるが、検体データをユーザインターフェースに表示する前に、有利には較正センサデータの自己診断検査を実施することができる。

40

【0634】

較正センサデータの異常に関する1つの理由は、埋め込み部位の局所的な虚血などの一過性事象があり、検体と反応する酸素が不十分であることによって、一時的に誤った読取りが生じることがある。従って、フローチャート190は、ユーザに表示する前に誤ったデータを把握するために使用することのできる、1つの自己診断検査を示す。

【0635】

ブロック252では、センサデータモジュールともいうセンサデータ受取りモジュールが、新しいセンサデータをセンサから受け取る。

【0636】

ブロック224では、センサデータ変換モジュールが新しいセンサデータを、較正デー

50

タともいう推定検体値に連続的に（または間欠的に）変換する。

【0637】

ブロック256では、自己診断モジュールは、例えば直近の較正センサデータ値など、新しい較正センサデータを以前の較正センサデータと比較する。新しい較正センサデータを以前の較正センサデータと比較する際、様々なパラメータを評価することができる。一実施形態では、様々な検体の変化及び/または変化の加速（または減速）率は体内での生理学的限界が知られており、センサデータをそれに従って評価することができる。例えば、既知の生理学的（及び/または統計的）限界の範囲内にある以前のデータからの変化率で示される、新しいセンサデータが生理学的に可能な範囲内にあるかどうかを判断するように限界を設定することができる。同様に、例えば予測的アルゴリズムに基づいて、実際の値が統計的及び/または臨床的に許容可能な範囲内にあるか判断するために、検体の将来の値を予測するアルゴリズムを使用して予測し、次いで実際の値を時間対応する予測値と比較することができる。ある実施形態では、予測される検体データと測定された検体データ間の不对応の識別を使用して、予測されるデータと測定された時間対応するデータの間で評価された差異に反応する信号ベースラインの変化を識別することができる。いくつかの代替実施形態では、信号ベースライン及び/または感度の変化を、変換関数の変化をモニタリングすることによって、判断することができる。すなわち、 $y = mx + b$ の式を使用して変換関数を再計算するとき、予め選択された「通常」閾値を超える $m$ （感度）または $b$ （ベースライン）の値の変化を使用して、フェールセーフまたは更なる診断評価を開始させることができる。

10

20

【0638】

上述の自己診断は、一般に較正されたセンサデータで使用されるが、センサ較正前、例えば生データストリームに、及び/または生データストリームのフィルタリング後に、連続的センサ値の異常を検査するいくつかの代替実施形態が企図されている。ある実施形態では、間欠的または連続的な信号対雑音測定値を評価して、設定閾値を超える信号対雑音比に反応するセンサデータの異常を判断することができる。ある実施形態では、信号残差（例えば、生データとフィルタリングされたデータの比較による）を、間欠的または連続的に設定閾値を超える雑音を分析することができる。ある実施形態では、パターン認識を使用して、例えば低酸素（2003年8月22日に出版された「SYSTEMS AND METHODS FOR REPLACING SIGNAL ARTIFACTS IN A GLUCOSE SENSOR DATA STREAM」という名称の米国特許出願公開第2005/0043598号明細書を参照）または他の既知の信号異常などの生理的条件と関連する雑音を認識することができる。従って、上記で引用した米国特許出願公開第2005/0043598号明細書により詳細に述べられているように、これらの実施形態ではデータストリームの異常に応じて、信号推定、異常に応じたデータストリームの順応的フィルタリング等を開始させるようにシステムを構成することができる。

30

【0639】

別の実施形態では、基準検体値を処理して信頼性レベルを判断し、基準検体値を、時間対応する較正されたセンサ値と比較し臨床的または統計的精度を評価する。更に別の代替実施形態では、新規及び以前の基準検体データを、センサデータの代わりに、またはセンサデータに加えて比較する。一般に、生または較正されたセンサ及び/または基準検体データには、ある異常を診断するために使用することのできる、検体値の既知のパターン及び限界がある。

40

【0640】

ブロック193は、好ましい実施形態の自己診断モジュールによって使用することのできる、別のシステム及び方法を説明する。

【0641】

決定ブロック258では、システムは比較が異常値を返すかどうかを判断する。一実施形態では、新規及び以前のセンサデータの間傾き（変化率）を評価し、値が $\pm 10$ 、 $15$ 、 $20$ 、 $25$ 、 $30\%$ またはそれ以上より大きく、及び/または $\pm 2$ 、 $3$ 、 $4$ 、 $5$ 、 $6$   $\text{mg/dL/分}$ 以上、より好ましくは $\pm 4$   $\text{mg/dL/分}$ 以上であると、変化率は異常で

50

あるとみなされる。ある実施形態では、他の既知の生理的パラメータを使用して異常値を判断することができる。ただし、様々な比較及び限界を設定することができる。

【0642】

ブロック260では、値が異常であるとみなされない場合、センサデータ変換モジュールが、受け取った新しいセンサデータを、較正データともいう推定検体値に連続的に（または間欠的に）変換する。

【0643】

ブロック262では、値が異常であるとみなされる場合、図19を参照してより詳細に後述するが、システムは、いくつかの実施形態ではフェールセーフモードともいう中断モードに入る。一般に、中断モードは、較正されたセンサデータの表示及び/または対応データ対の較正設定への挿入を中断する。好ましくは、システムは、受け取ったセンサデータが異常であるとみなされなくなるまで、中断モードのままである。ある実施形態では、中断の時間限界または閾値が設定され、その後、例えば別の基準検体データ、電子機器ユニットの取替え、及び/またはリセットなど、システム及び/またはユーザの介入を要求することができる。

【0644】

いくつかの代替実施形態では、異常値の正の判断に応じて、システムは異常値が存在する期間内にわたって1つまたは複数のグルコース値を推定するように構成することができる。信号推定は一般に、フィルタリング、データ平滑化、増強、予測、及び/または例えば履歴データに基づいてグルコース値を推定する他の方法を参照する。信号推定の1つの実施形態では、直近のグルコースデータに基づいて生理学的に可能な値が計算され、異常値は最も近い生理学的に可能なグルコース値に置き換えられる。2003年8月1日出願された「SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA」という名称の米国特許出願公開第2005/0027463号明細書、2003年8月22日出願された「SYSTEMS AND METHODS FOR REPLACING SIGNAL ARTIFACTS IN A GLUCOSE SENSOR DATA STREAM」という名称の米国特許出願公開第2005/0043598号明細書、及び2003年12月9日出願された「SIGNAL PROCESSING FOR CONTINUOUS ANALYTE SENSORS」という名称の米国特許出願第60/528,382号を参照されたい。

【0645】

図19は一実施形態でセンサデータの自己診断を示す、フローチャート280を示す。センサデータの検査及び較正には基準検体値が有用であるが、センサの自己診断能力は、信頼性のあるセンサデータを表示するためのフェールセーフを設け、ユーザの介入を最小限にすることが可能である（例えば、必要に応じて基準検体値のみを要求する）。

【0646】

ブロック282では、センサデータモジュールともいうセンサデータ受取りモジュールが、新しいセンサデータをセンサから受け取る。

【0647】

ブロック284では、センサデータ変換モジュールが受け取った新しいセンサデータを、較正データともいう推定検体値に連続的に（または間欠的に）変換する。

【0648】

ブロック286では、フェールセーフモジュールともいう自己診断モジュールが、センサデータの精度、信頼性、及び/または臨床的許容性を判断するために、1つまたは複数の計算を実施する。自己診断モジュールのいくつかの例が、ブロック256を参照して上記で説明されている。自己診断モジュールは更に、例えば生データ、フィルタリングされたデータ、較正されたデータ、予測されたデータ等に、定期的（例えば、間欠的またはトリガに応じて）に実行するように構成することができる。

【0649】

ある実施形態では、自己診断モジュールはセンサを患者に挿入してからの時間量を評価し、センサの使用可能寿命の閾値が設定され、その期間より後は、センサは信頼できないとみなされる。ある実施形態では、自己診断モジュールは故障またはリセットの回数（例

10

20

30

40

50

えば、システムが強制的に中断または開始モードになった回数)を数える必要があり、所定の期間に対する回数閾値が設定され、それを超えるとシステムは信頼できないとみなされる。ある実施形態では、自己診断モジュールは、図5を参照してより詳細に上記で説明されているように、新しく受け取った較正されたセンサデータを、異常値に関して以前較正されたセンサデータと比較する。ある実施形態では自己診断モジュールは、図18を参照してより詳細に上記で説明されているように、臨床的許容性を評価する。ある実施形態では、2004年12月7日に出願された米国特許出願公開第2005/0161346号明細書、及び2004年12月3日に出願された米国特許出願公開第2005/0143635号明細書に記載されているような診断を、例えばセンサ信号上の障害種を認識し、センサ信号のベースライン及び感度のドリフトを認識するためなど、システム診断のための好ましい実施形態のシステムに組み込むことができる。

10

**【0650】**

ブロック288では、センサ評価モジュール224の一部とすることのできる、モード決定モジュールが、センサを設定する(または、設定したままにする)べきモードを決定する。いくつかの実施形態では、システムは、1)開始モード、2)通常モード、及び3)中断モードの3つのモードにプログラムされている。3つのモードが本明細書に述べられているが、好ましい実施形態は、システムをプログラムすることのできるモードの数及びタイプに限られる。いくつかの実施形態では、システムは通常モードでは「in-cal」(較正内)と規定され、あるいは、システムは開始モード及び中断モードでは「out-of-cal」(較正外)と規定される。本明細書で使用されている用語は、機能性を説明することが目的であり、その定義を限定するものではない。

20

**【0651】**

好ましくは、開始モードが提供され、この開始モードは、システムが中断または通常モードにとどまることができないと判断するとき(例えば、より詳細に上述したように自己診断モジュールによって検出された問題によって)、設定され、及び/またはシステムは新しいセンサが挿入されたことを通知される。開始モードが起動するとすぐに、システムは古い対応データ対及び/または較正情報が確実に排除されるようにする。開始モードでは、システムは、図13を参照して上記でより詳細に説明したように、較正設定を起動する。較正設定が起動された後、センサデータは変換の準備ができ、システムは通常モードに設定される。

30

**【0652】**

好ましくは、通常モードが提供され、この通常モードは、例えば、臨床的許容性が正に判断され、異常値が負に判断され、及び/または自己診断モジュールがデータの信頼性を確認するなど、システムがセンサデータを正確かつ信頼的に変換するとき、通常モードが設定される。通常モードでは、システムは連続的(または間欠的)にセンサデータを変換(較正)する。更に、システムが受け取った基準検体値をセンサデータ点と対応させ、較正設定に追加する。

**【0653】**

ある実施形態では、較正設定は所定の数の対応データ対に制限され、その後システムは、新しい対応データ対が較正設定に追加されるとき、古いまたは望ましさの低い対応データ対を排除する。望ましさの低い対応データ対は、実質的に最適な較正設定を形成するいくつかの対応データ対を規定する、1つまたは複数の基準を含む組み入れ基準によって判断することができる。

40

**【0654】**

1つの組み入れ基準は、対応データ対の(較正設定を構成する)タイムスタンプが少なくとも予め選択された期間(例えば、3時間)にわたることを保障することを含む。別の組み入れ基準は、対応データ対のタイムスタンプが予め選択された期間(例えば、1週間)を超えないことを保障することを含む。別の組み入れ基準は、較正設定の対応対を、高及び低域の生センサデータ点、推定センサ検体値、及び/または基準検体値に実質的に均一に分布させるようにする。別の基準は、すべての生センサデータ、推定センサ検体値、

50

及び/または基準検体値が所定の範囲（例えば、グルコース値 40 mg / d L から 400 mg / d L）内になるようにする。別の基準は、対応のタイムスタンプ中の、（例えば、センサデータからの）検体濃度の変化率を評価することを含む。例えば、検体濃度の変化率が遅いときに取得したセンサ及び基準データは、タイムラグ並びに他の生理学的及び非生理学的影響によって生じる不正確性の影響を受けにくい。別の基準は、各対応データ対のそれぞれのセンサ及び基準データの適合性を評価することを含み、最も適合性の高い対応対を選択することができる。別の基準は、センサ値にエラーの可能性を確認するために、生理学的変化（例えば、センサへの圧力、または経皮的に埋め込み可能な検体センサの機能への影響、または図 6 を参照して説明されているような他の影響を生じることのある、ユーザの体位、位置、または動作による低酸素など）を評価することを含む。校正設定基準の評価は上述の組み入れ基準の 1 つ、一部、または全部を評価することを含む。別の実施形態は、本明細書に明示的に記載されていない別の組み入れ基準を含むことができることが企図されている。

10

**【 0 6 5 5 】**

残念ながら、いくつかの環境では、通常モードのシステムが開始モードまたは中断モードに変わる場合があるシステムが存在する。より詳しくは上述したように、一般にシステムは、臨床的許容性の欠落、異常値の検査及び/または他の自己診断評価が判断されるとき、及びシステムの再開始（例えば開始モード）が必要であるかどうか判断するために異なる処理を必要とする場合、中断モードに変わるようにプログラムされている。一般にシステムは、中断モードでシステムを解決できないとき、及び/または新しいセンサが挿入されたことを（例えばシステムトリガまたはユーザ入力を介して）システムが検出したとき、開始モードに変わる。

20

**【 0 6 5 6 】**

好ましくは、中断モードは、臨床的許容性の欠落、異常値の検査及び/または他の自己診断評価によってセンサデータの非信頼性が判断されたとき、中断モードが開始されるよう備えられる。ある実施形態では、システムは、基準検体値を受け取らずに所定の期間が経過したとき中断モードに入る。中断モードでは、校正設定は新しい対応データ対に更新されることはなく、センサデータは任意で変換することができるが、ユーザインターフェースには表示されない。システムは、問題が解決されるとすぐに（例えば、自己診断モジュールからセンサ信頼性の正の評価）、通常モードに変わることができる。システムは、中断モードでシステムを解決できないとき、及び/または新しいセンサが挿入されたことを（システムトリガまたはユーザ入力によって）システムが検出したとき、開始モードに変わることができる。

30

**【 0 6 5 7 】**

センサを挿入するため、センサデータを測定し、処理し、表示するための、経皮的検体センサ、取付けユニット、電子機器ユニット、アプリケーション、及び受信機を含む好ましい実施形態のシステムは、最小限の侵襲的創傷で患者の組織内での安定性が設計されているために、慎重かつ信頼的なデータ処理及び表示を行いながら、簡便性及び正確度を向上させることができ、それにより全体的な患者の快適性、信頼性、安全性、及び簡便性が増加する。すなわち、例えば糖尿病患者が利用可能な従来の連続的グルコースセンサとは対照的に、好ましい実施形態のセンサの形状的構成、サイズ、及び材料によって、検体の連続的測定のための非侵襲的デバイスの製造及び使用が可能になる。更に、好ましい実施形態のセンサシステムは、手術をせずにセンサを挿入し 7 日間以上検体値を測定するための、快適かつ信頼的なシステムを提供する。好ましい実施形態のセンサシステムは、患者に快適であり、測定の正確度をもたらす化学的及び機械的安定性を備えるよう設計されている。更に、取付けユニットは、使用時に低断面を維持する最小化された再利用可能な電子機器ユニットを備えるよう設計されている。センサの使用可能寿命は、例えばセンサに対する皮下の異物反応を遅らせるために、抗炎症剤を局所的に放出するセンサに生物活性剤を組み込むことによって、延長することができる。

40

**【 0 6 5 8 】**

50

センサの（例えば、所定の有効期限、感染の可能性、または炎症のレベルによる）使用可能寿命の後、患者はセンサ及び取付けユニットを皮膚から取り外し、（好ましくは、電子機器ユニットは再利用のために保存しながら）センサ及び取付けを廃棄することができる。再利用可能な電子機器ユニットに別のセンサシステムを挿入することができ、従って連続的センサの出力が長期間にわたって提供される。

【0659】

[実施例]

図20Aは、経皮的グルコースセンサデータ及び対応するヒトの経時的な血糖値を示すグラフ表示である。x軸は時間を表し、第1のy軸は電流をピコアンペアで表し、第2のy軸は血糖をmg/dLで表す。凡例に示すように、小さい菱形の点は好ましい実施形態の経皮的グルコースセンサの作用電極からの測定電流を表し、大きい点は指穿刺から採取し試験管内血糖自己測定器(SMBG)を使用して分析した血液の血糖値を表す。

10

【0660】

経皮的グルコースセンサを好ましい実施形態に従って製造し、ヒトの患者に埋め込み、ある期間にわたってそこに維持した。すなわち、センサを、白金ワイヤを使用し、絶縁被覆を形成するために白金をパリレンと蒸着させ、（「撚り線対」を形成するように）絶縁された白金ワイヤの周りに銀ワイヤを螺旋状に巻き付け、銀ワイヤの電気活性面の部分をマスクし、撚り線対上にパリレンを蒸着させ、銀電極を塩素処理して塩化銀基準電極を形成し、絶縁された白金ワイヤ上に径方向ウインドウを除去して円周上の電気活性な作用電極表面積を露出させることによって製造した。このアセンブリを「パリレン被覆撚り線対アセンブリ(parylene-coated twisted pair assembly)」ともいう。

20

【0661】

阻害ドメインは、パリレン被覆撚り線対アセンブリ上に、阻害ドメイン溶液（2：1のアセトン/エタノール溶媒溶液中、7重量パーセントの50000分子重量酢酸セルロース（ミズーリ州セントルイスのSigma-Aldrich））に浸漬被覆し、その後室温で3分間乾燥させることによって形成した。この阻害ドメイン溶液の浸漬被覆ステップを2回以上繰り返して、アセンブリ上に3層の酢酸セルロースから構成される阻害ドメインを形成した。浸漬の長さ（挿入深さ）は、酢酸セルロースが作用電極の先端から被覆し、露出された電気活性作用電極ウインドウにわたって、露出された電気活性基準電極の遠位端を覆うように調整した。

30

【0662】

酵素ドメインは、その後アセンブリを酵素ドメイン溶液に浸漬被覆し、真空下にて、20分間50で乾燥させて、阻害ドメイン上に形成した。この浸漬被覆過程をもう一度繰り返して、2層の酵素ドメインを形成した。抵抗ドメインは、その後アセンブリを抵抗ドメイン溶液でスプレー被覆し、アセンブリを真空下にて、60分間50で乾燥させて、阻害ドメイン上に形成した。更に、センサを電子ビーム放射に25kGyの線量で露出させたが、他方（control sensors：対照センサ）は電子ビーム放射に露出させなかった。

【0663】

グラフは、ヒトの患者に埋め込まれたセンサに動作可能に接続された電子機器ユニットによって取得された、約3日間のデータを示す。指穿刺血液試料を定期的に採取し、グルコース濃度を血糖測定器(SMBG)で測定した。グラフは、グルコース濃度の経時的な上昇及び下降を追跡しながら、経皮的グルコースセンサが取得した皮下センサデータを示す。時間対応する血糖値は、グルコース濃度の経時的な適切な追跡を示す、センサデータの血糖データとの相関を示す。

40

【0664】

センサ電極から取得した生データ信号は、ピコアンペアレベルの電流測定値を有する。すなわち、グルコースの全単位(mg/dL)には約3.5から7.5のピコアンペアの電流が測定される。一般に、システムが約3.5から7.5pA/mg/dLの感度を示すことは、グルコースへの膜システムの抵抗、膜システムの酵素量、作用電極の表面積、及び電子機器回路の設計を含む、様々な設計要因に起因する。従って、ピコアンペアレベ

50

ルの電流は以下の検体センサを可能にする：１）酵素を少ししか必要と（または使用）しない（例えば、膜システムの抵抗が高く、酵素ドメインを通過して反応するグルコースが少ないため）、２）酸素を少ししか必要としない（例えば、酵素ドメインでグルコースの反応が少ないほど、共反応物質として必要な酸素が少ないため）、従って皮下組織の一過性虚血中により良く動作する、３）低血糖範囲でもグルコースを正確に測定する（例えば、電子機器回路が非常に少量のグルコース（作用電極での過酸化水素）を測定できるため）。有利には、好ましい実施形態の検体センサは、ピコアンペアレベルの電流によって、従来は  $\text{mg/dL}$  値が低いと低い正確度しか得られなかったが、より少ない酵素、より少ない酸素、優れた解像度、低電力使用、及びそれにより低血糖範囲でより優れた性能が可能になったので、従来の検体センサより少なくとも部分的に向上した性能を示す。

10

#### 【0665】

図20Bは、経皮的グルコースセンサデータ及び対応するヒトの経時的な血糖値を示すグラフ表示である。x軸は時間を表し、y軸はグルコース濃度を  $\text{mg/dL}$  で表す。凡例に示すように、小さい菱形の点は好ましい実施形態の経皮的グルコースセンサから測定された較正グルコースデータを表し、大きい点は指穿刺から採取し試験管内血糖自己測定器（SMBG）を使用して分析した血液の血糖値を表す。較正されたグルコースデータは、好ましい実施形態のアルゴリズムを使用して較正されたことを除いて、電流で示す図20Aのデータに対応する。従って、グルコース濃度の正確な皮下測定を行い、好ましい実施形態のシステム及び方法を使用して測定し処理した。

#### 【0666】

20

図21は、経皮的グルコースセンサデータ及び対応するヒトの約7日間にわたって取得した血糖値を示すグラフ表示である。x軸は時間を表し、y軸はグルコース濃度を  $\text{mg/dL}$  で表す。凡例に示すように、小さい菱形の点は好ましい実施形態の経皮的グルコースセンサから測定された較正グルコースデータを表し、大きい点は指穿刺から採取し試験管内血糖自己測定器（SMBG）を使用して分析した血液の血糖値を表す。較正されたグルコースデータは約7日間ヒトに埋め込まれたセンサに対応し、例えば3日間に比べて、機能寿命の延長を示している。

#### 【0667】

##### センサシステムの差別化 (Differentiation of Sensor Systems)

いくつかの実施形態では、センサシステムは1、3、5、7、または10日間以上の埋め込みに適切である。あるいは、より短期間、またはより長期間用のセンサに、所期のセンサ寿命にカスタマイズされた1つまたは複数の特定の設計特徴（例えば、膜システム、生体活性剤、構造、電子機器設計、電源、ソフトウェア等）を持たせることができる。同様に、いくつかの実施形態は、小児、成人、老人、1型糖尿病患者、2型糖尿病患者、集中治療（ICU）、病院使用、自宅使用、堅固な装着、日常用の装着、運動など様々な使用に適したセンサシステムを提供し、センサシステムは初期の使用にカスタマイズされた特定の設計特徴（例えば、膜システム、生物活性剤、構造、電子機器設計、電源、ソフトウェア等）を含む。従って、有利には、実質的に同様のセンサシステムを、例えばセンサシステムの電子機器ユニットを様々な取付けユニットと解除可能に対合させることができるセンサ、または様々な機能性のために設計された様々な電子機器ユニットを特定の取付けユニットと対合させることができるセンサなど、差別化することができる。

30

40

#### 【0668】

いくつかの実施形態では、機械的、電氣的及び/またはソフトウェア設計によって、これらの様々なセンサシステムの差別化（例えば、非互換性など）が可能である。言い換えると、センサシステムは、本明細書に記載されているように、電子機器ユニットと取付けユニット（センサを含むハウジング）の間での適正な対応を確実にするように「キーを作成する」ことができる。本明細書で使用される「キー」及び「キーを作成した」という用語は広範な用語であり、限定はされないが、一般的な意味では、センサ、その関連電子機器、受信機、及び/またはその関連電子機器の間の動作可能な接続または動作可能な通信を制御するシステム及び方法を指すことを含んで使用される。本用語は機械的、電氣的、

50



及びソフトウェア「キー」を含むのに十分広範である。例えば、機械的に設計されたキーは、例えば、電子機器ユニットと取付けユニットの間の対合など、2つの部品間の動作可能な接続を可能にする機械的設計を含むことができ、端子が補完的部品の端子に互いに係合するようにキーが作成されている。別の例として、電子的に設計されたキーは無線ICタグ(RFIDチップ)を取付けユニット上に含むことができ、電子機器ユニットは、センサ及び/またはセンサ電子機器の間の動作可能な接続または通信の前に、RFIDチップからの所定の識別数字(キー)を識別するようにプログラムされている。更に別の実施例として、ソフトウェアキーはセンサ及び/または電子機器ユニットを識別するコードまたはシリアル番号を含むことができる。

#### 【0669】

10

従って、患者の組織内に経皮的に挿入するように構成されたセンサ、患者の組織の外側に配置しセンサを支持するように適合されたハウジング、前記ハウジングに解除可能に取付け可能な電子機器ユニットを含む、患者の体内の検体を測定するためのシステム及び方法が提供され、これらハウジング及び電子機器ユニットの少なくとも1つに、センサと電子機器ユニットの間に対応をもたらすようにキーが作成される。

#### 【0670】

いくつかの実施形態では、ハウジング(センサを含む)及びその対応する電子機器ユニットに、1つまたは複数の端子の構成によってキーが作成される。図4Aから4Cは、3つの独自の端子構成を示し、構成はハウジング内に配置された第1と第2の端子の間の距離によって差別化される。この実施形態では、適正にキーを作成された電子機器ユニットが、対合するハウジング上の端子と対合する端子を備えるように構成され(図4Aから4C)、例えばハウジング上の幅狭の端子構成は電子機器ユニット上の幅狭の端子構成とのみ対合する。従って、実際には、同様に「キーを作成された」ハウジングに相互係合するように設計された端子構成を含む電子機器ユニットのみが、それに動作可能に接続することができる。

20

#### 【0671】

いくつかの実施形態では、電子機器ユニットは、以下「送信機ID」という、IDを備えるようにプログラムされており、センサシステムを独自に識別する。1つの例示的な実施形態では、第1のセンサシステムが3日間使用するように設計されており、第2のセンサシステムは7日間使用するように設計されており、送信機IDはセンサシステムを差別化するために「3」または「7」で開始するようにプログラムすることができる。実行の際は、3日間センサシステムは3日間使用にプログラムされ(以下で詳述する「センサ有効期限満了の実施」を参照)、従って3日間センサシステムを動作可能に接続すると、受信機は送信機IDに従って適切な期間だけ機能することができる。

30

#### 【0672】

いくつかの実施形態では、各センサシステムは独自のまたはほぼ独自のシリアル番号と関連付けられ、1つまたは複数のセンサシステムと関連付けられる。このシリアル番号は、センサの挿入後、及びセンサ電子機器の動作可能な接続後、シリアル番号を受信機に(例えば、パッケージから)手動で入力することができ、またはセンサ電子機器ユニットから自動的に伝送することができるように、初期の期間、較正情報等を含むことができる。このように、シリアル番号は、センサシステムが初期の期間にわたって機能することを可能にするために必要な情報を提供することができる。

40

#### 【0673】

それに加えて、またはその代わりに、電子機器ユニット及び/または取付けユニットに、独自のセンサシステムを差別化するために、例えば文字数字式、描画的、または色彩的に、ラベルまたはコードを付けることができる。このように、ユーザは異なるセンサシステムを混乱する可能性を少なくしている。

#### 【0674】

##### センサ有効期限満了(センサ寿命期間)の実施

一般に、経皮的センサシステムは、所定の期間(例えば、数時間から数日間以上)の寿

50

命に設計することができる。いくつかの実施形態では、1、3、5、7、または10日間以上、使用に適したセンサシステムを提供する。実行の際に起こり得る1つの問題は、所期の寿命を超えるセンサの連続使用である。例えば、患者は所期の寿命後もセンサを取り外さず、及び/または患者は電子機器ユニットを取付けユニット内から取り出し、再び取り付ける場合がある（これはいくつかの状況では、所期の寿命を超える、センサシステムの更新及び/または使用を起こすことがある）。従って、センサシステムが適正な期間にわたって使用されるようにし、不注意または意図しない行いによってセンサシステムが不適切に延長または再使用されないようにする、システム及び方法が必要である。

**【0675】**

好ましい実施形態では、患者の検体を測定するためのシステム及び方法が提供され、このシステムは、患者の皮膚を通して経皮的な挿入に適合されたセンサと、患者の皮膚に近接して配置されるように、及び皮膚を通して挿入するとすぐにセンサを支持するように適合されたハウジングと、ハウジングに動作可能に接続された電子機器ユニットを含み、センサシステムは、センサが（例えば、センサを動作不能にする）所定の期間を超える使用がなされないように構成されている。

10

**【0676】**

いくつかの実施形態では、センサシステムは、電子機器ユニットを解除したとき、及び/または所定の期間が経過した後、センサを不能にするように構成されている。1つの例示的な実施形態では、材料のループがセンサの一部を取り囲み、電子機器ユニットがハウジングから取り外されたとき、（患者から）センサを後退させるように構成されている。別の実施形態では、センサシステムは、電子機器ユニットがハウジングから取り外されたとき、センサを切断、折り曲げ、または他の方法で動作不能にするように構成されている。

20

**【0677】**

いくつかの実施形態では、センサシステムは新しいセンサを起動させるかどうか判断するようにプログラムされている。例えば、受信機は、別のセンサシステムのために受信機を起動する前に、センサの接続を切断することを要求するようにプログラムすることができる。1つのそのような実施形態では、新しいセンサを起動させる前に、センサの接続が切断されたことを示すよう、電子機器ユニットからゼロを探すように受信機をプログラムすることができる。このことによって、新しいセンサを起動する前に、ユーザが電子機器ユニット（及び/またはセンサ）を実際に除去するように助けることができる。そのような別の実施形態では、センサ挿入情報を受信機に伝送して新しいセンサを起動させるように、センサ挿入情報をセンサ電子機器にプログラムすることができる。

30

**【0678】**

いくつかの実施形態では、受信機のソフトウェアは、電子機器ユニットから情報（例えば、所期の期間、送信機ID、有効期限日、シリアルコード、製造日等）を受け取り、例えば所定の期間（所期の期間）またはセンサ有効期限後に自動的に停止するようにプログラムされている。

**【0679】**

いくつかの実施形態では、受信機は、新しいセンサの挿入を信号特性の変化（例えば、ブレイクイン期間を示すスパイク波、最初の1時間のセンサカウント値の無変化等）を検知することによって、アルゴリズム的に識別するようにプログラムされている。ユーザが新しいセンサを挿入しなかった場合、有効期限の切れたセンサの連続使用を検出することができ、センサ及び/または受信機を停止させるように使用することができる。

40

**【0680】**

いくつかの実施形態では、各センサシステムは独自のまたはほぼ独自のシリアル番号と関連付けられ、上記でより詳細に述べたように、1つまたは複数のセンサシステムと関連付けられる。一般に、シリアル番号は、較正情報、所期の期間、製造日、有効期限日等の情報を含むことができる。例えば、シリアル番号は、所期のセンサ寿命後にセンサ及び/または受信機を停止するように使用することができる、センサ寿命（所期の期間）情報を

50

提供することができる。

【0681】

センサシステムを差別化し、センサの寿命を実行するための上述のシステム及び方法は、単独でまたは組み合わせで使用することができ、好ましい実施形態のいずれかと組み合わせることができる。

【0682】

好ましい実施形態の態様と併せて使用するのに適した方法及びデバイスは、1991年2月19日に発行された「BIOLOGICAL FLUID MEASURING DEVICE」という名称の特許文献9、1988年7月12日に発行された「BIOLOGICAL FLUID MEASURING DEVICE」という名称の特許文献10、1999年12月14日に発行された「DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS」という名称の特許文献5、2004年5月25日に発行された「DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS」という名称の特許文献11、2004年3月9日に発行された「MEMBRANE FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES」という名称の特許文献12、2003年5月6日に発行された「SYSTEMS AND METHODS FOR REMOTE MONITORING AND MODULATION OF MEDICAL DEVICES」という名称の特許文献13に開示されている。好ましい実施形態の態様と併せて使用するのに適した方法及びデバイスは、2004年11月16日に出願された「AFFINITY DOMAIN FOR ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0176136号明細書、2005年2月9日に出願された「BIOINTERFACE WITH MACRO-AND-MICRO-ARCHITECTURE」という名称の米国特許出願公開第2005/0251083号明細書、2004年12月3日に出願された「CALIBRATION TECHNIQUES FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0143635号明細書、2005年1月11日に出願された「COMPOSITE MATERIAL FOR IMPLANTABLE DEVICE」という名称の米国特許出願公開第2005/0181012号明細書、1999年11月22日に出願された「DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS」という名称の米国特許出願第09/447,227号、2004年12月22日に出願された「DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS」という名称の米国特許出願公開第2005/0177036号明細書、2005年3月1日に出願された「DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS」という名称の特許文献14、2005年1月19日に出願された「DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS」という名称の米国特許出願公開第2005/0124873号明細書、2005年3月10日に公開された「ELECTROCHEMICAL SENSORS INCLUDING ELECTRODE SYSTEMS WITH INCREASED OXYGEN GENERATION」という名称の米国特許出願公開第2005/0051440号明細書、2004年7月21日に出願された「ELECTRODE SYSTEMS FOR ELECTROCHEMICAL SENSORS」という名称の米国特許出願公開第2005/0115832号明細書、2004年5月3日に出願された「IMPLANTABLE ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0245799号明細書、2004年5月3日に出願された「IMPLANTABLE ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0245795号明細書、2004年5月3日に出願された「IMPLANTABLE ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0242479号明細書、2005年1月11日に出願された「IMPLANTABLE DEVICE WITH IMPROVED RADIO FREQUENCY CAPABILITIES」という名称の米国特許出願公開第2005/0182451号明細書、2005年3月17日に公開された「INCREASING BIAS FOR OXYGEN PRODUCTION IN AN ELECTRODE SYSTEM」という名称の米国特許出願公開第2005/0056552号明細書、2004年2月26日に出願された「INTEGRATED DELIVERY DEVICE FOR CONTINUOUS GLUCOSE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0192557号明細書、2004年11月17日に出願された「INTEGRATED RECEIVER FOR CONTINUOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0154271号明細書、2003年8月22日に出願された「OPTIMIZED SENSOR GEOMETRY FOR AN IMPLANTABLE GLUCOSE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2004/0199059号明細書、2005年3月10日に公開された「OXYGEN ENHANCING MEMBRANE SYSTEMS FOR IMPLANTABLE DEVICES」という名称の米国特許

出願公開第2005/0054909号明細書、2003年8月22日に出願された「POROUS MEMBRANES FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES」という名称の米国特許出願公開第2005/0112169号明細書、2005年3月10日に公開された「ROLLED ELECTRODE ARRAY AND ITS METHOD FOR MANUFACTURE」という名称の米国特許出願公開第2005/0051427号明細書、2003年2月13日に公開された「SENSOR HEAD FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICE」という名称の特許文献15、2004年12月22日に出願された「SENSOR HEAD FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES」という名称の米国特許出願公開第2005/0103625号明細書、2004年12月8日に出願された「SIGNAL PROCESSING FOR CONTINUOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2005/0203360号明細書、2005年4月28日に公開された「SILICONE COMPOSITION FOR BIOCOMPATIBLE MEMBRANE」という名称の米国特許出願公開第2005/0090607号明細書、2005年1月18日に出願された「SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA」という名称の米国特許出願公開第2005/0187720号明細書、2004年12月7日に出願された「SYSTEMS AND METHODS FOR IMPROVING ELECTROCHEMICAL ANALYTE SENSORS」という名称の米国特許出願公開第2005/0161346号明細書、2004年7月6日に出願された「SYSTEMS AND METHODS FOR MANUFACTURE OF AN ANALYTE-MEASURING DEVICE INCLUDING A MEMBRANE SYSTEM」という名称の米国特許出願公開第2006/0015020号明細書、2005年2月24日に公開された「SYSTEMS AND METHODS FOR REPLACING SIGNAL ARTIFACTS IN A GLUCOSE SENSOR DATA STREAM」という名称の米国特許出願公開第2005/0043598号明細書、2003年11月27日に公開された「TECHNIQUES TO IMPROVE POLYURETHANE MEMBRANES FOR IMPLANTABLE GLUCOSE SENSORS」という名称の特許文献16、2005年2月10日に公開された「ANALYTE MEASURING DEVICE」という名称の米国特許出願公開第2005/0033132号明細書、2005年2月10日に公開された「BIOINTERFACE MEMBRANES INCORPORATING BIOACTIVE AGENTS」という名称の米国特許出願公開第2005/0031689号明細書、2004年3月11日に公開された「DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS」という名称の特許文献17、2004年9月23日に公開された「MEMBRANE FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES」という名称の米国特許出願公開第2004/0186362号明細書、2005年2月3日に公開された「SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA」という名称の米国特許出願公開第2005/0027463号明細書、2005年2月3日に公開された「SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA」という名称の米国特許出願公開第2005/0027462号明細書、2005年2月3日に公開された「SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA」という名称の米国特許出願公開第2005/0027181号明細書、2005年2月3日に公開された「SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA」という名称の米国特許出願公開第2005/0027180号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0020191号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0036139号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0020189号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0020186号、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0019327号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0036140号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0036143号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0020192号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2

006/0020190号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0036141号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0020188号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0036142号明細書、2005年3月10日に出願された「TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR」という名称の米国特許出願公開第2006/0020187号明細書が開示されている。

【0683】

公開及び非公開の出願、特許、及び参照文献を含むがこれに限定されない、本明細書で引用されたすべての参照は、その全体を参照によって援用し、本明細書の一部とする。参照によって援用される公報及び特許または特許出願が本明細書に含まれる開示と矛盾する範囲では、本明細書がそのような矛盾材料に取って代わり、及び/または優先するものとする。

10

【0684】

本明細書で使用される「含む (comprising)」という用語は「有する (including)」、「含有する (containing)」、または「特徴付けられる (characterized by)」の同義語であり、包括的または非限定的であり、別の引用されていない要素または方法ステップを排除するものではない。

【0685】

20

本明細書で使用された、成分、反応条件等の量を表現するすべての数字は、すべての場合において「約 (about)」という用語で修飾されていると理解されたい。従って、そうでないことが記載されていない限り、記載されている数値パラメータは概算であり、取得されるべき所望の特性によって変化することがあり得る。最低限でも、本明細書の優先権を主張するどのような出願の特許請求の範囲の同等物の原理の適用を制限しようとするものではないが、数値パラメータはそれぞれ、有効桁及び通常の丸め方法の数字に照らして解釈されたい。

【0686】

上記の説明は、本発明のいくつかの方法及び材料を開示する。本発明は方法及び材料の修正、並びに製造方法及び機器の変化を受けることができる。そのような修正は、本開示または開示された発明の実行を考慮すると当業者には明らかであろう。従って、本発明は開示された特定の実施形態に制限されず、本発明の真の範囲及び精神を越えずに想起されるすべての修正及び変更を対象とするものである。

30

【符号の説明】

【0687】

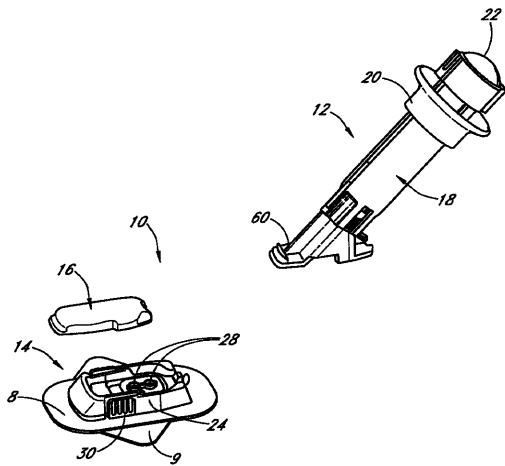
- 8 接着パッド
- 9 裏当て層
- 10 経皮的検体センサシステム
- 12 アプリケータ
- 14 取付けユニット
- 16 電極ユニット
- 18 アプリケータ本体
- 20 導管サブアセンブリ
- 24 基部
- 26 端子サブアセンブリ
- 28 端子
- 32 センサ
- 34 端子ホルダ
- 36 封止部材
- 38 ヒンジ

40

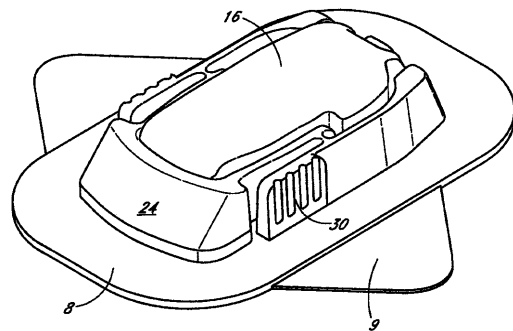
50

- 4 3 ウィンドウ
- 4 4 作用電極
- 4 5 絶縁体
- 4 6 基準電極
- 4 7 電極ドメイン
- 4 8 阻害ドメイン
- 4 9 酵素ドメイン
- 5 0 抵抗ドメイン
- 6 0 アプリケータ本体基部
- 6 4 導管キャリア
- 6 6 導管
- 6 8 針サブアセンブリ
- 7 0 針キャリア
- 7 2 針
- 7 6 プッシュロッドキャリア
- 7 8 プッシュロッド
- 8 0 ブランジャ
- 8 2 ブランジャキャップ
- 8 6 フォースロック機構

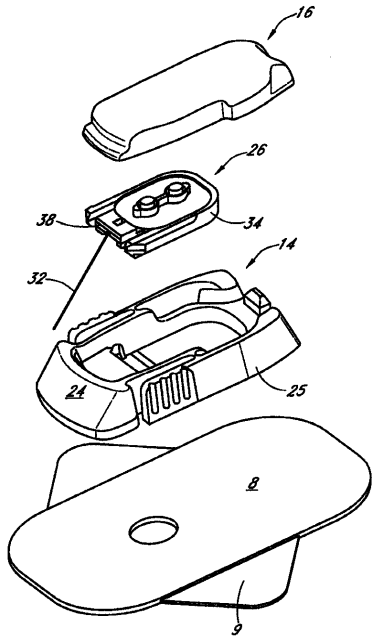
【図 1】



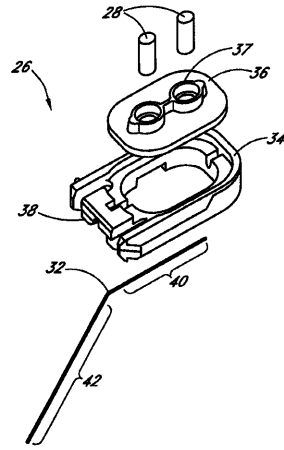
【図 2】



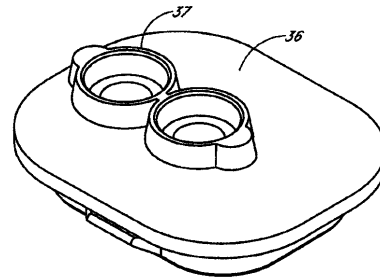
【図3】



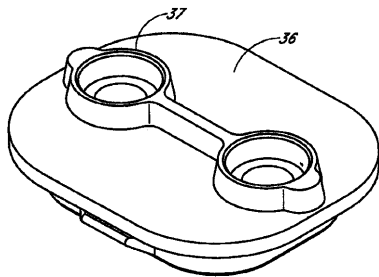
【図4A】



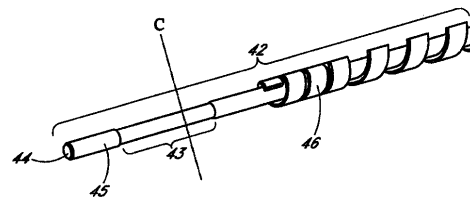
【図4B】



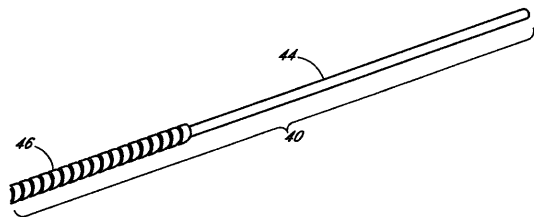
【図4C】



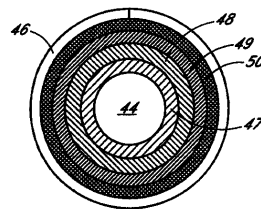
【図5B】



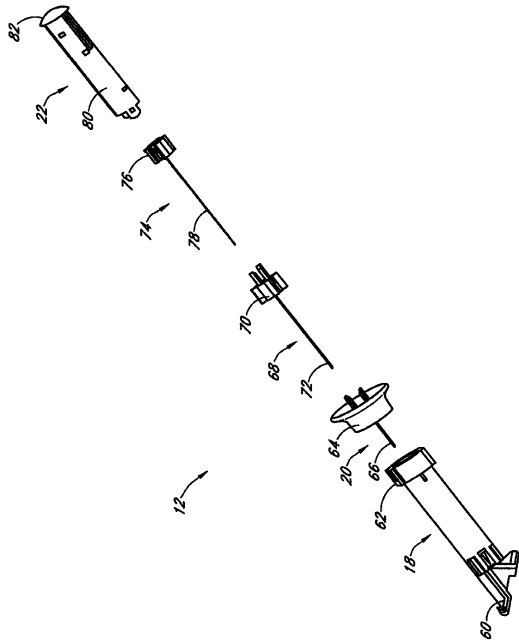
【図5A】



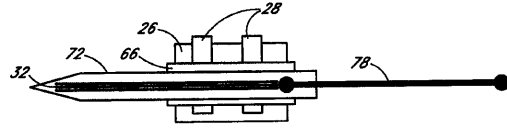
【図5C】



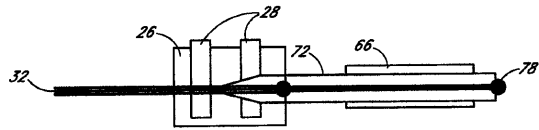
【 図 6 】



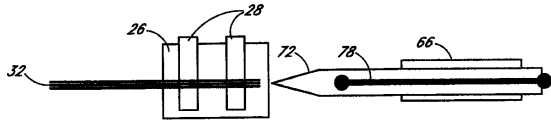
【 図 7 B 】



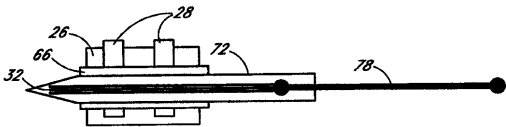
【 図 7 C 】



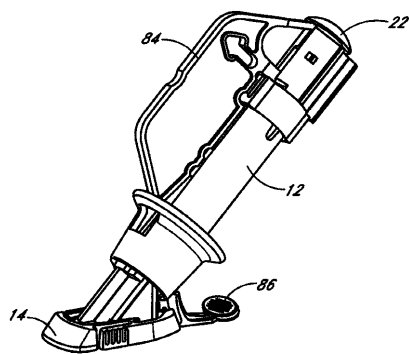
【 図 7 D 】



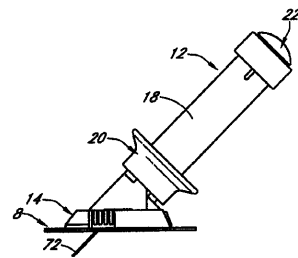
【 図 7 A 】



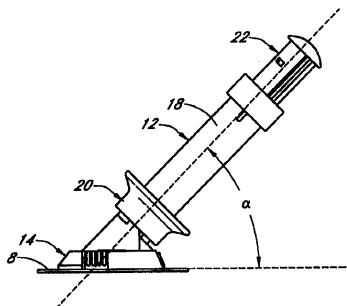
【 図 8 A 】



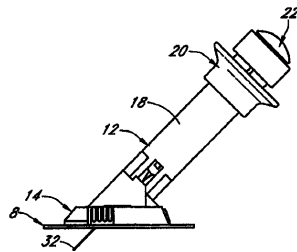
【 図 8 C 】



【 図 8 B 】

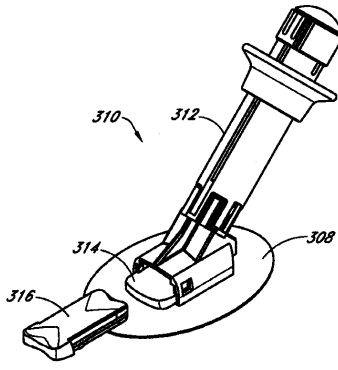


【 図 8 D 】

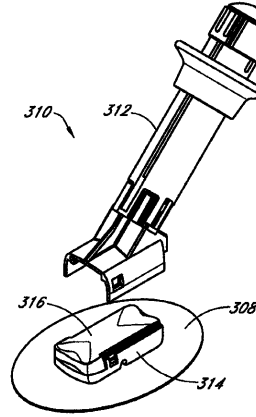




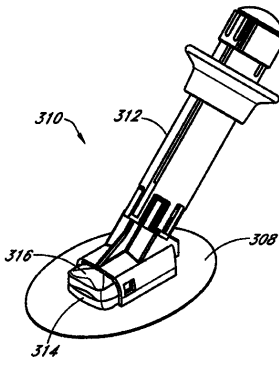
【 8 E 】



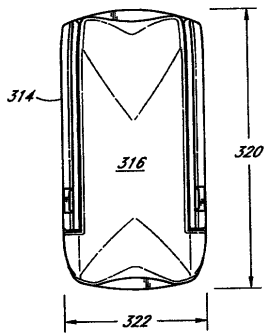
【 8 G 】



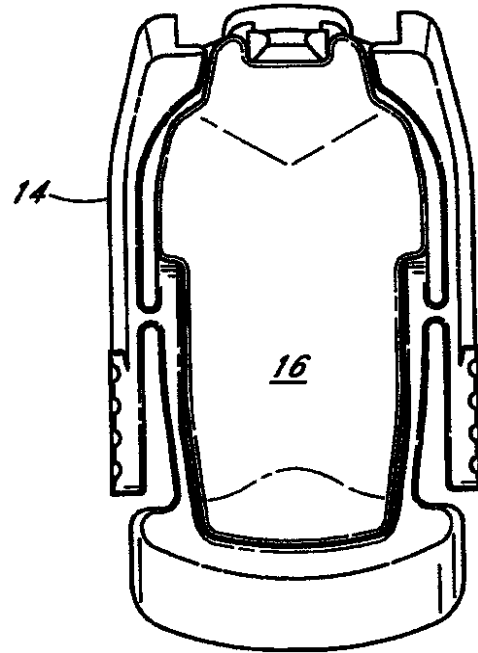
【 8 F 】



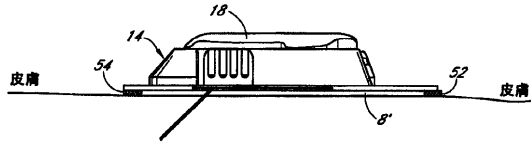
【 8 H 】



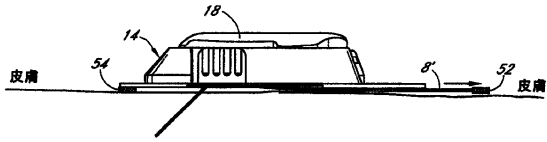
【 8 I 】



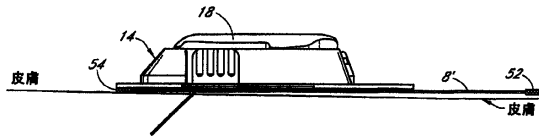
【図9A】



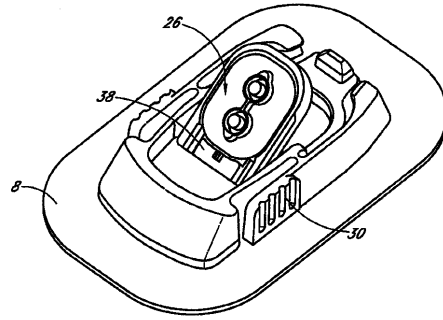
【図9B】



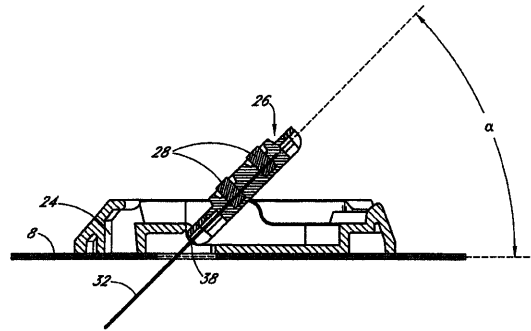
【図9C】



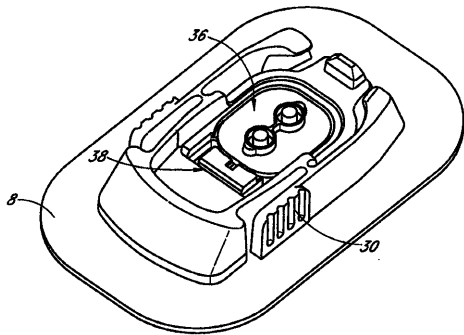
【図10A】



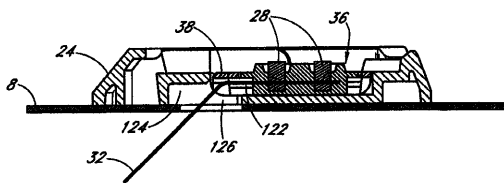
【図10B】



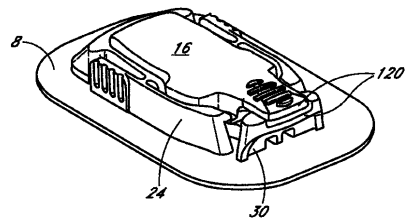
【図11A】



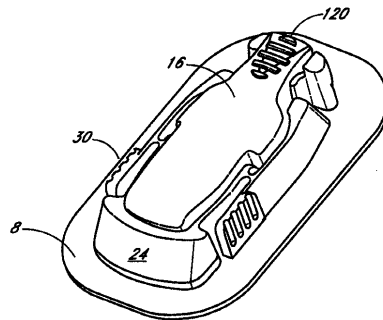
【図11B】



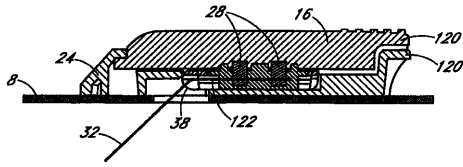
【図12A】



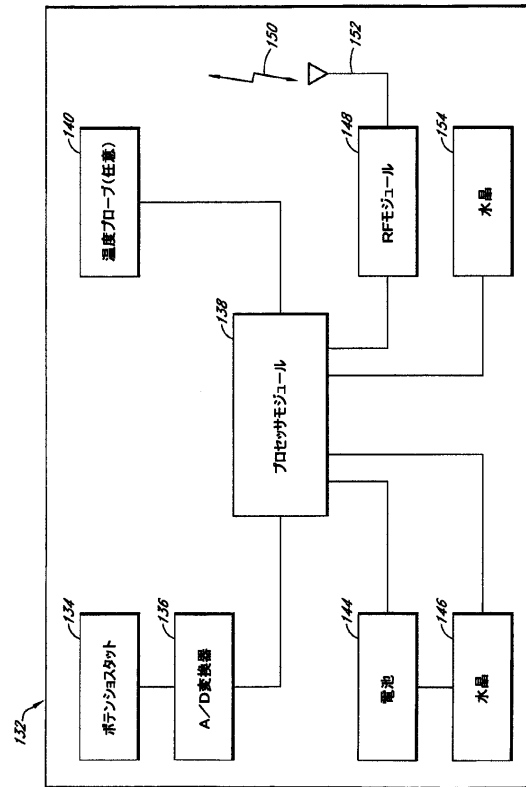
【図12B】



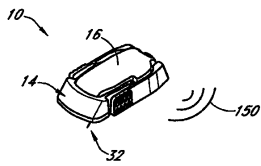
【図12C】



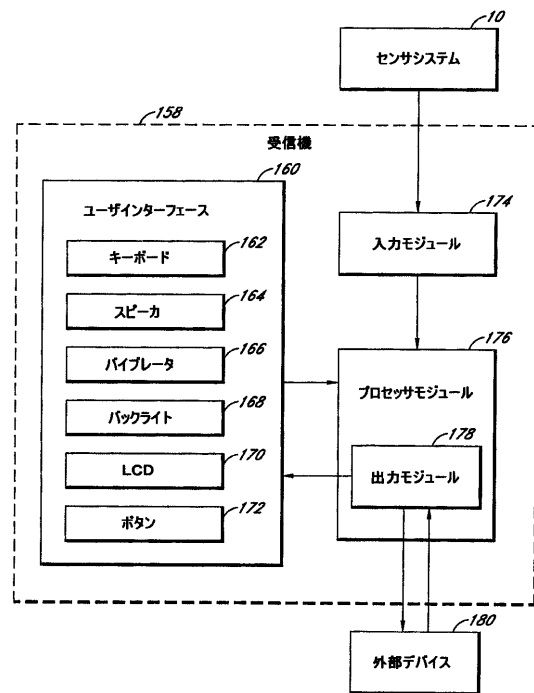
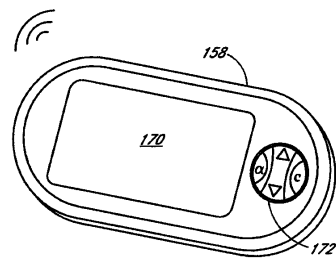
【図13】



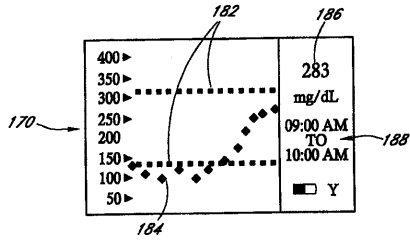
【図14】



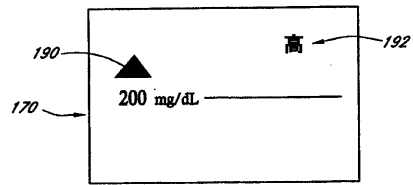
【図15A】



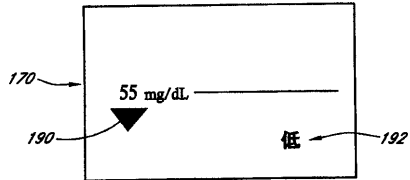
【図15B】



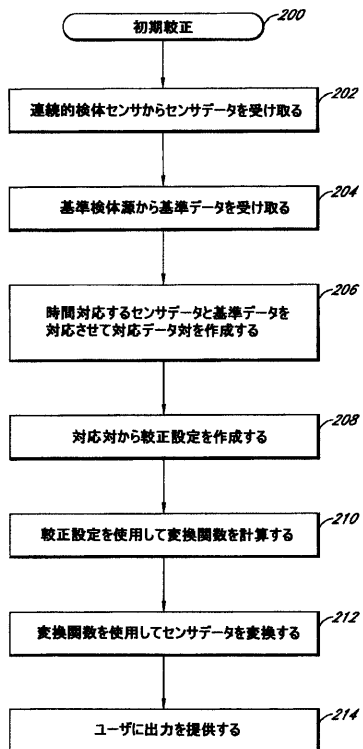
【図15D】



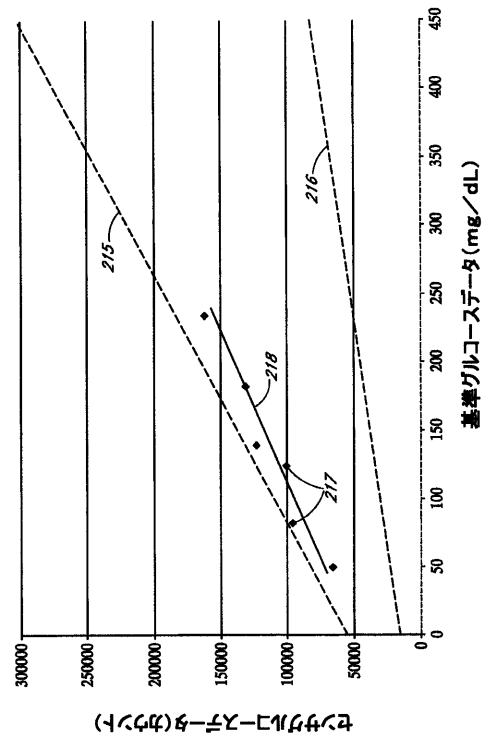
【図15C】



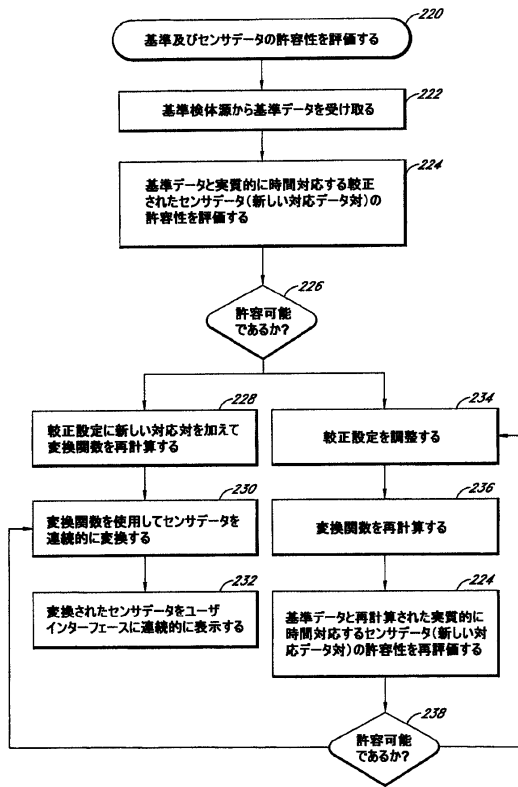
【図16A】



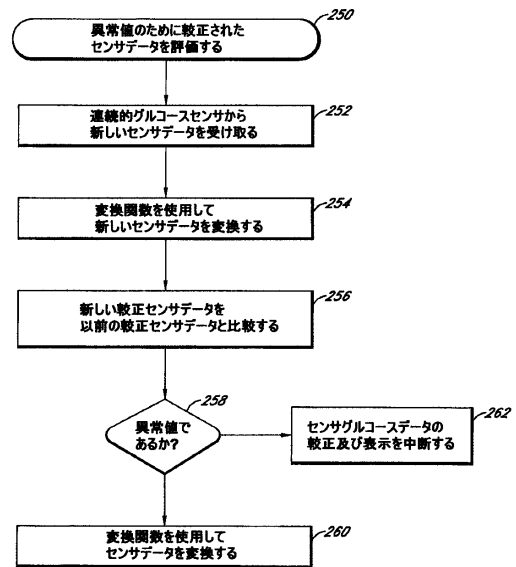
【図16B】



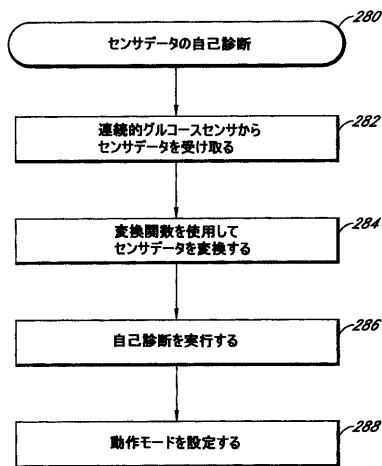
【図17】



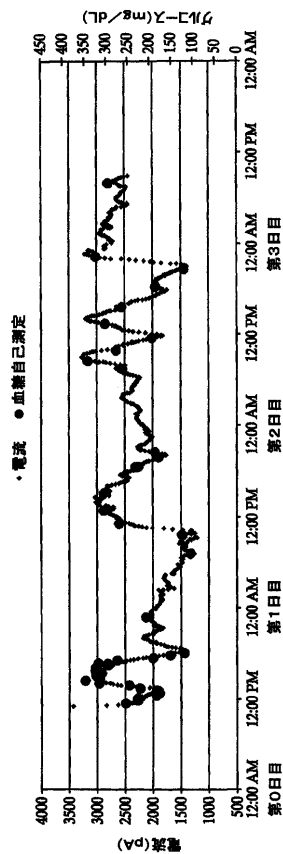
【図18】



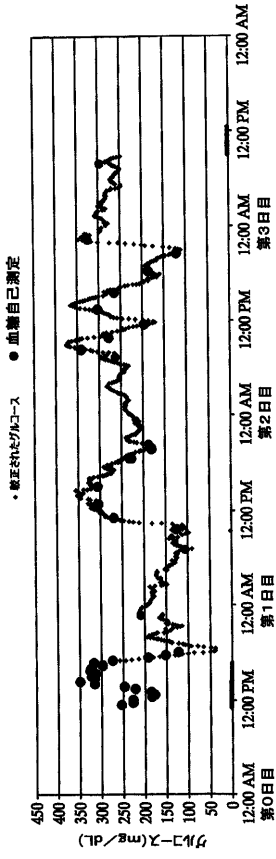
【図19】



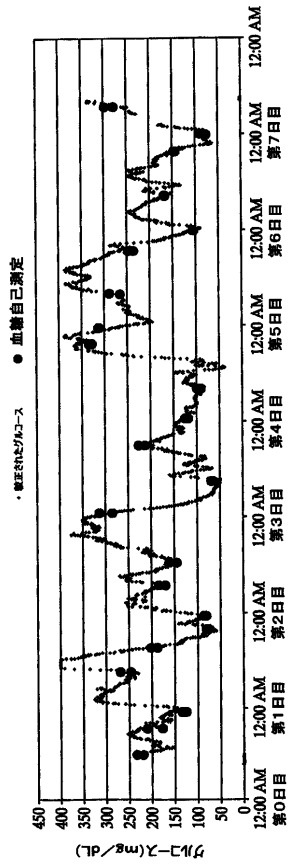
【図20A】



【 20B 】



【 21 】



## フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 60/614,683  
(32)優先日 平成16年9月30日(2004.9.30)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/614,764  
(32)優先日 平成16年9月30日(2004.9.30)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,714  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,765  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,713  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,739  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,883  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,643  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,740  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/078,232  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/078,230  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,759  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,715  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,763  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/077,693  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/078,072  
(32)優先日 平成17年3月10日(2005.3.10)  
(33)優先権主張国 米国(US)

- (31)優先権主張番号 11/158,227  
(32)優先日 平成17年6月21日(2005.6.21)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/157,746  
(32)優先日 平成17年6月21日(2005.6.21)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/157,365  
(32)優先日 平成17年6月21日(2005.6.21)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (72)発明者 マーク・プリスター  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92024・エンシニタス・ヴァレー・サイド・レーン・1055
- (72)発明者 ジェームス・エイチ・ブロウカー  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92131・サン・ディエゴ・リースリング・ドライブ・10831
- (72)発明者 ダニエル・ショーン・コッド  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92025・エスコンディド・エルドラド・ドライブ・330
- (72)発明者 マイケル・ジェイ・ダブルス  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92129・サン・ディエゴ・フリーポート・ロード・13693
- (72)発明者 ジョン・エー・ゲレ  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92008・カールスパッド・マーウィン・ドライブ・2347
- (72)発明者 ヴィクター・ハー  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92130・サン・ディエゴ・アンバークレイズ・レーン・10609
- (72)発明者 アプルヴ・ユラス・カマス  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92075・ソラナ・ビーチ・サウス・リオス・アヴェニュー・143
- (72)発明者 ダニエル・エス・クライン  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92024・エンシニタス・ラ・メサ・アヴェニュー・355
- (72)発明者 スティーヴ・マスターソン  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92024・エンシニタス・ヒルクレスト・ドライブ・229
- (72)発明者 トーマス・エフ・マクジー  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92131・サン・ディエゴ・エルマ・ロード・9930・#85
- (72)発明者 マイケル・ロバート・メンシンガー  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92130・サン・ディエゴ・ルット・アリアント・12575・#162
- (72)発明者 ポール・ヴィ・ニール  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92129・サン・ディエゴ・トゥルーマン・ストリート・9179
- (72)発明者 ジョン・イー・ノルティンゲ  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92064・ポーウェイ・アリカラ・ドライブ・13334
- (72)発明者 デイヴィッド・マイケル・ピーターセン  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92027・エスコンディド・サン・パスカル・ヴァレー・ロード・2445
- (72)発明者 ジェームス・アール・ペティス  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92130・サン・ディエゴ・トレー・ビュー・コート・37



89

- (72)発明者 アンドリュー・ラスダル  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92130・サン・ディエゴ・フィンチレイ・テラス・4736
- (72)発明者 ショーン・ティー・セイント  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92129・サン・ディエゴ・テクサナ・ストリート・13014
- (72)発明者 ピーター・シー・シンブソン  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92014・デル・マール・ストラットフォード・コート・1236
- (72)発明者 ヴァンス・スワンソン  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92129・サン・ディエゴ・メドーラン・ストリート・14572
- (72)発明者 ジェームス・パトリック・スローワー  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92126・サン・ディエゴ・エンバシー・ウェイ・10176
- (72)発明者 クン・ミン・ウー  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・92126・サン・ディエゴ・マヤ・リンダ・ロード・10026・アパートメント・6108

審査官 宮澤 浩

- (56)参考文献 特開平06-277201(JP,A)  
特開平07-275227(JP,A)  
特表平09-512199(JP,A)  
特表平09-512200(JP,A)  
特表2002-503988(JP,A)  
特表2002-513602(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/1473  
A61B 5/1486  
G01N 27/416  
G01N 33/66