

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-14367

(P2014-14367A)

(43) 公開日 平成26年1月30日(2014.1.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	2 G 0 4 5
G 0 1 N 33/49 (2006.01)	G 0 1 N 33/49	4 B 0 2 9
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	G 0 1 N 33/49	4 B 0 6 3
	C 1 2 M 1/34	Z

審査請求 有 請求項の数 23 O L (全 41 頁)

(21) 出願番号	特願2013-169905 (P2013-169905)	(71) 出願人	595117091
(22) 出願日	平成25年8月19日 (2013. 8. 19)		ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー
(62) 分割の表示	特願2010-547596 (P2010-547596)の分割		BECTON, DICKINSON AND COMPANY
原出願日	平成20年2月19日 (2008. 2. 19)		アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー O 7 4 1 7 - 1 8 8 0 フランクリン・レイクス ベクトン・ドライブ 1
			1 BECTON DRIVE, FRANKLIN LAKES, NEW JERSEY 07417-1880, UNITED STATES OF AMERICA
		(74) 代理人	110001243
			特許業務法人 谷・阿部特許事務所
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液培養物中の血液の量を決定するためのシステムおよび方法

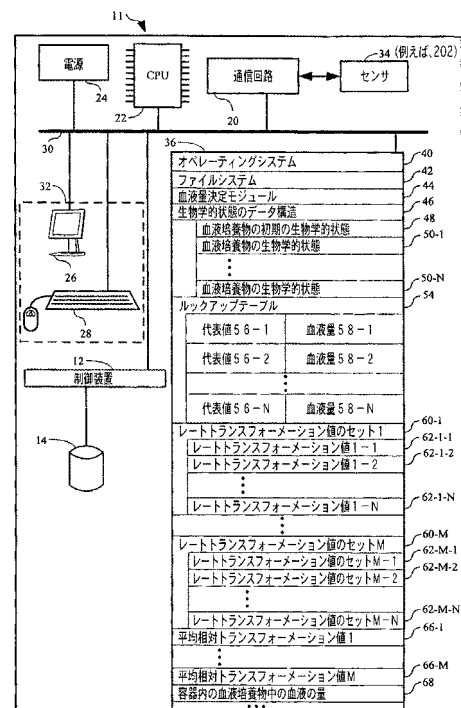
(57) 【要約】

【課題】 血液培養物中の血液の量を決定するためのシステムおよび方法の提供。

【解決手段】

培養物の初期の生物学的状態、次いで生物学的状態の周期的な測定を行う、血液培養物中の血液の量を決定するためのシステムおよび方法を提供する。個々の測定のそれぞれに対して、正規化相対値を、個々の測定と初期の測定との間で計算し、正規化相対値を得る。正規化相対値によって表される複数の時点の各間隔に対して、間隔における正規化相対値の一次導関数を計算し、複数のレートトランスフォーメーション値を得る。複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットに対して、平均相対トランスフォーメーション値を計算し、平均相対トランスフォーメーション値を得る。平均相対トランスフォーメーション値の代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルを用いて、培養物中の血液の量を決定する。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

容器内の血液培養物中の血液の量を決定する方法であって、

(A) 第 1 の時点と第 2 の時点との間の異なる時点で行われた、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態の複数の測定における個々の測定のそれぞれに対して、(i) 前記個々の測定と(ii) 初期の時点で測定された前記血液培養物の初期の生物学的状態との間で正規化相対値を計算し、これにより複数の正規化相対値を得るステップと、

(B) 前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の複数の時点の個々の所定の一定間隔に対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における前記生物学的状態の測定に対する正規化相対値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップであって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、ステップと、

(C) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップと、

(D) 前記容器内の前記血液培養物中の前記血液の量を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に基づいて決定するステップとを含む、

ここで、前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサ組成物は、CO₂に曝露されると特性の変化を示し、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点でのセンサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点でのセンサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することの特徴とする、方法。

【請求項 2】

前記決定するステップ(D)は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

(E) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、ユーザーインターフェイスデバイス、モニタ、コンピュータ可読記憶媒体、コンピュータ可読メモリ、またはローカルもしくはリモートコンピュータシステムに出力するステップ；または前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を表示するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 の時点は、前記初期の時点から 1 時間以上後であり、前記第 2 の時点は、前記初期の時点から 4 時間以上後であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 の時点は、前記初期の時点から 1.5 時間から 3 時間後であり、前記第 2 の時点は、前記初期の時点から 4.5 時間から 5.5 時間後であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォー

10

20

30

40

50

メーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の代表値は、
前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の幾何平均、
前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の算術平均、
前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の中央値、または、
前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の最頻値
を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値は、
前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の幾何平均、
前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の算術平均、
前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中央値、または
前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の最頻値
を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定における前記血液培養物の測定はそれぞれ、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間で周期的な時間間隔で行われることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 9】

前記周期的な時間間隔は、1 分から 20 分の間のある量の時間であることを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記周期的な時間間隔は、5 分から 15 分の間のある量の時間であることを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

第 1 の閾値よりも低いまたは第 2 の閾値よりも高い、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値における各平均相対トランスフォーメーション値が、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を計算する前に、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除され、かつ

30

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除された各平均相対トランスフォーメーション値は、前記比較するステップ (D) で用いた前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値に影響を与えないことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記測定は、前記血液培養物に接触している CO₂ センサの蛍光出力、発光出力、および比色分析出力のうちの 1 つを監視することによって行われることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 13】

前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の 10 回から 50, 000 回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の 100 回から 10, 000 回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の 150 回から 5, 000 回の測定が

50

、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

ステップ (B) の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおける時点に対する各レートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウは、20 分から 10 時間の期間であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

ステップ (B) の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態が測定された、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおけるすべての時点に対するレートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウの時間は、20 分から 2 時間の期間であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 18】

ステップ (B) の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態が測定された、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおけるすべての時点に対するレートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウの時間は、30 分から 90 分の期間であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットは、4 から 20 の連続したレートトランスフォーメーション値からなることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 20】

前記複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットは、5 から 15 の連続したレートトランスフォーメーション値からなることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中には、5 から 500 の平均相対トランスフォーメーション値が存在することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中には、20 から 100 の平均相対トランスフォーメーション値が存在することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

前記血液培養物の血液の量は、1 ml から 40 ml であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記血液培養物の血液の量は、2 ml から 10 ml であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

前記化合物は、トリス-4, 7-ジフェニル-1, 10-フェナントロリンルテニウム (II) 塩、トリス-2, 2'-ビピリジルルテニウム (II) 塩、9, 10-ジフェニルアントラセン、およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物であり、前記化合物は蛍光の変化がないかどうかを監視されることを特徴とする請求項 12 に記載の方法。

40

【請求項 26】

プロセッサおよび前記プロセッサに接続されたメモリを備え、容器内の血液培養物中の血液の量を決定する血液量決定装置であって、前記メモリは、血液量決定モジュールであって、

(i) 第 1 の時点と第 2 の時点との間の異なる時点で行われる、前記容器内の前記血

50

液培養物の生物学的状態の複数の測定における個々の測定のそれぞれに対して、(i) 前記個々の測定と(ii) 前記血液培養物の初期の生物学的状態との間で、正規化相対値を計算し、これにより複数の正規化相対値を得るステップに対する電子的に符号化された命令と、

(ii) 前記第1の時点と前記第2の時点との間の前記複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における前記生物学的状態の測定に対する正規化相対値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップに対する電子的に符号化された命令であって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第1の時点と前記第2の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、電子的に符号化された命令と、

(iii) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップに対する電子的に符号化された命令と、

(iv) 前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に基づいて前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップに対する電子的に符号化された命令と

を含む、血液量決定モジュールを備え、

前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサ組成物は、CO₂に曝露されると特性の変化を示し、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点でのセンサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点でのセンサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することの特徴とする血液量決定装置。

【請求項27】

前記メモリは、

(i) 複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する値の第1のセットと(ii) 血液の量のセットとの間のマッチを含むルックアップテーブルであって、前記値の第1のセットにおける複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する各値に対して、対応する血液の量が前記血液の量のセットの中に存在する、ルックアップテーブルをさらに備えており、

前記決定するステップに対する命令(iv)は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップに対する命令

をさらに含むことを特徴とする請求項26に記載の血液量決定装置。

【請求項28】

コンピュータによって実行可能な、容器内の血液培養物中の血液の量を決定するコンピュータプログラムを記憶するコンピュータ可読媒体であって、前記コンピュータプログラムは、

血液量決定モジュールであって、

(i) 第1の時点と第2の時点との間の異なる時点で測定された前記容器内の前記血液培養物中の生物学的状態の複数の測定値における個々の測定値に対して、(i) 前記個々の測定値と(ii) 前記血液培養物の初期の生物学的状態との間で正規化相対値を計算し、これにより複数の正規化相対値を得るステップに対する電子的に符号化された命令と

、

10

20

30

40

50

(i i) 前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における前記生物学的状態の測定に対する正規化相対値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップに対する電子的に符号化された命令であって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、命令と、

(i i i) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップに対する電子的に符号化された命令と、

(i v) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に基づいて決定するステップに対する電子的に符号化された命令と

を含む、血液量決定モジュールを備え、

前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサ組成物は、 CO_2 に曝露されると特性の測定可能な変化を示し、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点でのセンサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点でのセンサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することの特徴とするコンピュータ可読媒体。

【請求項 29】

前記コンピュータプログラムは、

(A) (i) 複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する値の第 1 のセットと (i i) 血液の量のセットとの間のマッチを含むルックアップテーブルであって、前記値の第 1 のセットにおける複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する各値に対して、対応する血液の量が前記血液の量のセットの中に存在する、ルックアップテーブルをさらに備えており、

前記決定するステップに対する電子的に符号化された命令 (i v) は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップに対する命令をさらに含むことを特徴とする請求項 28 に記載のコンピュータ可読媒体。

【請求項 30】

容器内の血液培養物中の血液の量を決定する方法であって、

(A) 前記容器内の前記血液培養物の複数の測定を得るステップであり、前記複数の測定における各測定を、第 1 の時点と第 2 の時点との間の異なる時点で行う、ステップと、

(B) 前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間における複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における生物学的状態の測定の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップであって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、ステップと、

(C) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメー

10

20

30

40

50

ション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップと、

(D) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値に基づいて決定するステップとを含む、

前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサは、 CO_2 に曝露されると特性の測定可能な変化を示す組成物を含み、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点での前記センサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点での前記センサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することの特徴とする、方法。

【請求項 31】

前記決定するステップ (D) は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップを含むことを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

(E) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、ユーザーインターフェイスデバイス、モニタ、コンピュータ可読記憶媒体、コンピュータ可読メモリ、またはローカルもしくはリモートコンピュータシステムに出力するステップ；または前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を表示するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 33】

前記第 1 の時点は、前記初期の時点から 1 時間以上後であり、前記第 2 の時点は、前記初期の時点から 4 時間以上後であることを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 34】

前記第 1 の時点は、前記初期の時点から 1.5 時間から 3 時間後であり、前記第 2 の時点は、前記初期の時点から 4.5 時間から 5.5 時間後であることを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 35】

前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の代表値は、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の幾何平均、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の算術平均、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の中央値、または

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の最頻値

を含むことを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 36】

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値は、

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の幾何平均、

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の算術平均、

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中央値、または

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の最頻値

10

20

30

40

50

を含むことを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 37】

前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定における前記血液培養物の測定は、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の周期的な時間間隔で行うことを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 38】

前記周期的な時間間隔は、1 分から 20 分の量の時間であることを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記周期的な時間間隔は、5 分から 15 分の量の時間であることを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

【請求項 40】

第 1 の閾値よりも低いまたは第 2 の閾値よりも高い、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値における各平均相対トランスフォーメーション値が、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を計算する前に、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除され、かつ

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除された各平均相対トランスフォーメーション値は、前記比較するステップ (D) で用いた前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値に影響を与えないことを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 41】

前記血液培養物の前記初期の生物学的状態は、前記血液培養物に接触しているセンサの蛍光出力によって決定されることを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 42】

前記センサの蛍光出力の量は、CO₂濃度の影響を受けることを特徴とする請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の 10 回から 50, 000 回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 44】

前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の 100 回から 10, 000 回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 45】

前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の 150 回から 5, 000 回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 46】

前記ステップ (B) の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおける時点に対する各レートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウは、20 分から 10 時間の期間であることを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 47】

前記ステップ (B) の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態を測定した前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおけるすべての時点に対するレートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウの時間は、20 分から 2 時間の期間であることを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 48】

前記ステップ（Ｂ）の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態を測定した前記第１の時点と前記第２の時点との間の時間ウィンドウにおけるすべての時点に対するレートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウの時間は、３０分から９０分の期間であることを特徴とする請求項３０に記載の方法。

【請求項４９】

前記複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットは、４から２０の連続したレートトランスフォーメーション値からなることを特徴とする請求項３０に記載の方法。

【請求項５０】

前記複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットは、５から１５の連続したレートトランスフォーメーション値からなることを特徴とする請求項３０に記載の方法。

【請求項５１】

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中には、５から５００の平均相対トランスフォーメーション値が存在することを特徴とする請求項３０に記載の方法。

【請求項５２】

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中には、２０から１００の平均相対トランスフォーメーション値が存在することを特徴とする請求項３０に記載の方法。

【請求項５３】

前記血液培養物中の血液の量は、１ｍｌから４０ｍｌであることを特徴とする請求項３０に記載の方法。

【請求項５４】

前記血液培養物中の血液の量は、２ｍｌから１０ｍｌであることを特徴とする請求項３０に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

容器内の血液培養物中の血液の量を決定するための改善されたシステムおよび方法を開示する。

【背景技術】

【０００２】

血液中の微生物の高速で信頼性のある検出は、臨床微生物学研究室の最も重要な職務の１つである。いくつかの異なる血液培養システムおよび方法が、研究室で利用可能である。例えば、ＢＡＣＴＥＣ（登録商標）放射分析および非放射分析システム（Ｂecton Dickinson Diagnostic Instrument Systems、Sparkes、Maryland）は、この作業のためによく用いられる。例えば、ＢＡＣＴＥＣ（登録商標）９２４０装置は、最大２４０の血液培養容器を収容し、インキュベータ、攪拌器、および検出システムとして機能する。各容器は、蛍光ＣＯ₂センサを含み、このセンサは、継続的（例えば、１０分毎）に監視される。培養物は、増殖指数の閾値やデルタ値を用いるのではなく、ＣＯ₂生産量における変化の上昇レートや持続的な上昇に基づいた増殖検出用のコンピュータアルゴリズムによって陽性と認定される。ＢＡＣＴＥＣ（登録商標）９２４０は、容器が装着された後は完全に自動である。

【０００３】

ＢＡＣＴＥＣ（登録商標）９２４０などの血液培養システムの最適性能は、試料毎の正確な量の血液の収集に左右される。最適水準よりも少ない試料の培養は、限られた血液の容量からの生きた有機体の取得の可能性の低下に基づき、有機体の回収に影響を与えうる。最適水準よりも多い試料の培養は、試料中の阻害物質の適切な希釈または除去の失敗によって、または酸素や糖などの栄養物を試料中に存在する任意の微生物と血液が競合する望ましくない競合状態が起き、これにより培地の設計特性を超過することによって、生き

10

20

30

40

50

た有機体の回収レートが低下しうる。また、血液は、増殖が存在する場合はこの増殖の存在を隠蔽することによってシステムの性能に影響を与えうる。例えば、信号の加速を用いて、多過ぎるまたは少な過ぎる血液が培養されたときに血液背景信号に同化される微生物の存在を検出することが可能である。

【0004】

上記の背景から、当技術分野で必要とされているものは、培養物中の血液の量を決定するための方法である。実際に培養物中の血液の量を決定する能力は、例えば、血液培養物の品質についてのフィードバックシステム（静脈切開フィードバックを含む）、プロトコール中に極端に過剰または過少に満たされた容器を識別して（培養物の品質が低いことをスタッフに警告し）、異なるレベルの血液の存在に基づいた内部増殖検出アルゴリズムを調整する能力を可能にする。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第6,432,697号明細書

【特許文献2】米国特許第6,617,127号明細書

【特許文献3】米国特許第6,096,272号明細書

【特許文献4】米国特許第4,889,992号明細書

【特許文献5】国際公開第2006071800号パンフレット

【特許文献6】米国特許第6,900,030号明細書

20

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Stanier et al., 1986, The Microbial World, 5th edition, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, pages 10-20, 33-37, and 190-195

【非特許文献2】Oberoi et al. 2004, "Comparison of rapid colorimetric method with conventional method in the isolation of mycobacterium tuberculosis," Indian J Med Microbiol 22:44-46

【発明の概要】

【0007】

従来技術で判明した要求を満たすために、血液培養容器内の血液の量（例えば、血液の容量）を決定するためのシステム、方法、および装置を提供する。例えば、存在する血液の量に対して正規化することができ血液培養物中の血液の量の推定を可能にする、血液培養容器内の初期の代謝活性レートの推定を可能にする代謝レート、および代謝レートの経時変化の推定値を提供するデータトランスフォーメーション法を考案した。この血液の容量の決定を、バイアルに添加される血液が多過ぎた場合に使用者への迅速なフィードバックのために利用することができる。これは、より正確な結果のために使用者が試料を分割するのを促すことになる。したがって、本発明のシステムおよび方法は、微生物学および関連分野における有用な多数の用途を提供することができ、細胞培養滅菌試験方法における特定の用途がある。

30

【0008】

一態様では、本発明は、容器内の血液培養物の血液の量を決定する方法を提供する。この方法では、容器内の血液培養物の初期の生物学的状態を初期の時点で測定する。次いで、容器内の血液培養物の生物学的状態の複数の測定を行い、複数の測定における各測定は、第1の時点と第2の時点との間の異なる時点で行う。複数の測定における個々の測定に対して、正規化相対値を、個々の測定と血液培養物の初期の生物学的状態との間で計算し、これにより複数の正規化相対値を得る。複数の正規化相対値は、時間を基準に、第1の時点と第2の時点との間の複数の時点の所定の一定間隔に分けることができる。例えば、第1の所定の一定間隔は、第1の10の正規化相対値を含むことができ、第2の所定の一定間隔は、次の10の正規化相対値を含むことができ、第2の時点に達するまでこれが繰り返される。第1の時点と第2の時点との間の複数の時点のこれらの個々の所定の一定間

40

50

隔のそれぞれに対して、個々の所定の一定間隔における正規化相対値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得る。

【0009】

このような実施形態では、時点のそれぞれの所定の一定間隔に対するレートトランスフォーメーション値が存在する。複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含むと見なすことができる。レートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、第1の時点と第2の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する。例えば、レートトランスフォーメーション値の第1のセットは、複数のレートトランスフォーメーション値における初めの7つのレートトランスフォーメーション値とすることができ、レートトランスフォーメーション値の第2のセットは、複数のレートトランスフォーメーション値における次の7つのレートトランスフォーメーション値とすることができ、これが繰り返される。レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、平均相対トランスフォーメーション値を、レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として計算する。このようにして、複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算する。一部の実施形態では、複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値を、複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値を血液の量にマッチさせる任意選択のルックアップテーブルと比較し、これにより容器内の血液培養物中の血液の量を決定する。

10

【0010】

一部の実施形態では、容器内の血液培養物中の血液の量をユーザーインターフェイスデバイス、モニタ、コンピュータ可読記憶媒体、コンピュータ可読メモリ、またはローカルもしくはリモートコンピュータシステムに出力する。一部の実施形態では、容器内の血液培養物中の血液の量を表示する。一部の実施形態では、第1の時点は、初期の時点から1時間以上後であり、第2の時点は、初期の時点から4時間以上後である。一部の実施形態では、第1の時点は、初期の時点から1.5時間から3時間後であり、第2の時点は、初期の時点から4.5時間から5.5時間後である。

20

【0011】

一部の実施形態では、レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の第1のセットの中のレートトランスフォーメーション値の代表値は、レートトランスフォーメーション値の第1のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の幾何平均、算術平均、中央値、または最頻値を含む。一部の実施形態では、複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値は、複数の平均相対トランスフォーメーション値の幾何平均、算術平均、中央値、または最頻値を含む。

30

【0012】

一部の実施形態では、血液培養物の生物学的状態の複数の測定における測定は、第1の時点と第2の時点との間の周期的な時間間隔で血液培養物からそれぞれ測定する。例えば、一部の実施形態では、周期的な時間間隔は、1分から20分、5分から15分、30秒から10分、10分毎、8分から12分などである。

【0013】

一部の実施形態では、第1の閾値よりも低いまたは第2の閾値よりも高い、複数の平均相対トランスフォーメーション値における各平均相対トランスフォーメーション値が、複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値を計算する前に、複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除される。このような実施形態では、複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除された各平均相対トランスフォーメーション値は、任意選択のルックアップテーブルと比較される複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に影響を与えない。

40

【0014】

一部の実施形態では、血液培養物の初期の生物学的状態は、血液試料に接触しているセンサの蛍光出力によって決定する。例えば、一部の実施形態では、センサの蛍光出力の量

50

は、 CO_2 濃度、 O_2 濃度、またはpHの影響を受ける。

【0015】

一部の実施形態では、容器内の血液培養物の生物学的状態の10から50、000の測定、100から10、000の測定、150から5、000の測定、100から1000の測定、50から500の測定、10を超える測定、100を超える測定を行う（例えば、第1の時点と第2の時点との間で行う）。一部の実施形態では、複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、第1の時点と第2の時点との間の時間ウィンドウにおける時点に対する各レートトランスフォーメーション値を含むか、または各レートトランスフォーメーション値から構成される。一部の実施形態では、この時間ウィンドウは、20分から5時間の期間、20分から2時間の期間、30分から90分の期間、20分から1時間の期間、または30分を超える期間である。

10

【0016】

一部の実施形態では、複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットは、4から20の連続したレートトランスフォーメーション値、5から15の連続したレートトランスフォーメーション値、または2から1000の連続したレートトランスフォーメーション値、または5を超える連続したレートトランスフォーメーション値を含むか、またはこれらのレートトランスフォーメーション値からなる。一部の実施形態では、複数の平均相対トランスフォーメーション値の中に、5から500、20から100、または10から10、000の平均相対トランスフォーメーション値が存在する。一部の実施形態では、血液培養物中の血液の量は、1mlから150ml、2mlから100ml、0.5mlから80ml、0.5mlから10、000ml、または0.25mlから100、000mlである。一部の実施形態では、血液培養物は、培養物の容量の1%から99%、培養物の容量の5%から80%、培養物の容量の10%から75%、培養物の容量の80%未満、または培養物の容量の10%を超える。一部の実施形態では、血液培養物は、培養物の総重量の1%から99%、培養物の総重量の5%から80%、培養物の総重量の10%から75%、培養物の総重量の80%未満、または培養物の総重量の10%を超える。

20

【0017】

一部の実施形態では、容器は、血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、このセンサ組成物は、酸素に曝露されると、蛍光化合物を蛍光発光させる波長を含む光で照射されたときに蛍光特性が変化する前記蛍光化合物を含む。さらに、センサ組成物の存在は、血液培養物にとって非破壊的である。このような実施形態では、初期の生物学的状態の測定は、蛍光化合物を蛍光発光させる波長を含む光でセンサ組成物を照射するステップと、センサ組成物を光で照射しながら、蛍光化合物からの蛍光の強度を観察するステップとを含む。一部の実施形態では、蛍光化合物は、水および非ガス状溶質に対しては比較的不透過性であるが酸素に対しては高い透過性を有する基質内に含まれる。一部の実施形態では、基質は、ゴムまたはプラスチックを含む。

30

【0018】

別の態様では、本発明は、プロセッサおよびこのプロセッサに接続されたメモリを備え、容器内の血液培養物中の血液の量を決定する血液量決定装置を提供する。メモリは、(i) 複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する値の第1のセットと (ii) 血液の量のセットとの間のマッチを含む任意選択のルックアップテーブルであって、値の第1のセットにおける複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する各値に対して、対応する血液の量が血液の量のセットの中に存在する、ルックアップテーブルを備えることができる。一部の実施形態では、メモリは、プロセッサ（例えば、マイクロプロセッサ）に、初期の時点で容器内の血液培養物の初期の生物学的状態の自動測定をさせる電子的に符号化された命令、およびプロセッサに、容器内の血液培養物の生物学的状態の複数の測定を行わせる電子的に符号化された命令を含む血液量決定モジュールを備えることができる。複数の測定における各測定は、第1の時点と第2の時点との間の異なる時点のものである。血液量決定モジュールは、複数の測定の個々の測定に対して、

40

50

正規化相対値を、個々の測定と血液培養物の初期の生物学的状態との間で計算し、これにより複数の正規化相対値を得る命令をさらに含むことができる。

【0019】

血液量決定モジュールは、第1の時点と第2の時点との間の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、複数の時点の個々の所定の一定間隔における正規化相対値の一次導関数をプロセッサに決定させ、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るようにする電子的に符号化された命令をさらに含むことができる。複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットは、第1の時点と第2の時点との間の連続した時点の異なるセットである。血液量決定モジュールは、レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットに対して、レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値をプロセッサに計算させ、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算する電子的に符号化された命令をさらに含むことができる。血液量決定モジュールは、プロセッサに、複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値を、複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値を血液の量にマッチさせる任意選択のルックアップテーブルと比較させ、これにより容器内の血液培養物中の血液の量を決定するようにする電子的に符号化された命令をさらに含むことができる。

【0020】

別の態様では、本発明は、コンピュータによって実行可能な、容器内の血液培養物中の血液の量を決定するコンピュータプログラム製品を記憶するコンピュータ可読媒体を提供する。コンピュータプログラム製品は、(i) 複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する値の第1のセットと(ii) 血液の量のセットとの間のマッチを含むルックアップテーブルであって、値の第1のセットにおける複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する各値に対して、対応する血液の量が血液の量のセットの中に存在する、ルックアップテーブルを含むことができる。コンピュータプログラム製品は、血液量決定装置と共に上述の血液量決定モジュールをさらに含むことができる。

【0021】

別の態様では、本発明は、本明細書に開示するいずれかの方法を実施するためのプロセッサおよびこのプロセッサに接続されたメモリを備える、血液量決定装置を提供する。さらに別の態様では、本発明は、コンピュータによって実行される、容器内の血液培養物中の血液の量を決定するコンピュータプログラム製品を記憶するコンピュータ可読媒体を提供する。コンピュータプログラム製品は、本明細書に開示するいずれかの方法を実施するための命令を含む。

【0022】

別の態様では、本発明は、容器内の血液培養物中の血液の量を決定する方法を提供する。この方法では、複数の測定を得る。複数の測定における各測定は、第1の時点と第2の時点との間の異なる時点で行う。次いで、第1の時点と第2の時点との間の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、複数の時点の個々の所定の一定間隔における生物学的状態の測定値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得る。複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットは、第1の時点と第2の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する。レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、平均相対トランスフォーメーション値を、レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算する。次いで、容器内の血液培養物

中の血液の量を、複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に基づいて決定する。一部の実施形態では、この決定するステップは、複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値を、複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値を血液の量にマッチさせる任意選択のルックアップテーブルと比較し、これにより容器内の血液培養物中の血液の量を決定するステップを含む。他の実施形態では、この決定するステップは、複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値の関数として血液の容量を与える式によって行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】本発明の実施形態に従った、プロセッサおよびこのプロセッサに接続されたメモリを備え、容器内の血液培養物中の血液の量を決定するための血液量決定装置を例示する図である。

10

【図2】本発明の実施形態に従った血液培養物容器およびCO₂検出システムの略図である。

【図3A】本発明の実施形態に従った、容器内の血液培養物中の血液の量を決定する方法を例示する図である。

【図3B】本発明の実施形態に従った、容器内の血液培養物中の血液の量を決定する方法を例示する図である。

【図4】発明の実施形態に従った、容器内の血液培養物から測定した正規化相対値のプロットを示す図である。

20

【図5】発明の実施形態に従った、経時的な図4のレートトランスフォーメーション値の平均変化レートに基づいた経時的な平均相対トランスフォーメーション値のプロットを示す図である。

【図6】図4の正規化相対値の二次導関数のプロットであり、本発明の実施形態に従った代謝レートの経時変化を示す図である。

【図7】本発明の実施形態に従った、ART血液平均値と血液の容量との間の98.1%の相関性を実証している回帰線と共に、ART血液平均値（本明細書では、選択平均相対トランスフォーメーション値の代表値と定義）の対応する血液の容量の値に対するプロットを例示する図である。

【図8】本発明の実施形態に従った、ART血液中央値と血液の容量との間の98.1%の相関性を実証している回帰線と共に、ART血液中央値の対応する血液の容量の値に対するプロットを例示する図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0024】

各図面のいくつかの場面において、同様の参照番号は対応する部分を指している。

【0025】

培養物の初期の生物学的状態を得て、次いで生物学的状態の周期的な測定を行う、血液培養物中の血液の量を決定するためのシステム、方法、および装置を提供する。個々の測定に対して、正規化相対値を、個々の測定と初期の測定との間で計算し、これにより正規化相対値を得る。正規化相対値によって表される複数の時点の各間隔に対して、間隔における正規化相対値の一次導関数を計算し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得る。複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットに対して、平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を得る。平均相対トランスフォーメーション値の代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルを用いて、血液培養物中の血液の量を決定することができる。

40

【0026】

5. 1 定義

本明細書で使用する用語「生物学的状態」は、例えば、血液培養物中のCO₂濃度、O₂濃度、pH、CO₂濃度の変化レート、O₂濃度の変化レート、またはpHの変化レートに

50

よって決定する血液培養物の代謝活性の測定を指す。

【0027】

本明細書で使用する用語「血液」は、全血か、または赤血球、血小板、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、および単球から構成される細胞の種類の群から1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、または7つの細胞の種類を意味する。血液は、限定するものではないが、ヒト、任意の実験動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、チンパンジー）、または任意の哺乳動物を含む任意の種からのものとすることができる。

【0028】

本明細書で使用する用語「血液培養物」は、血液培地と混合された任意の量の血液を指す。培地の例には、限定するものではないが、大豆カゼイン添加ブロス、大豆カゼイン消化物、ヘミン、メナジオン、重炭酸ナトリウム、ポリアネルトールスルホン酸ナトリウム（sodium polyanetholesulfonate）、スクロース、ピリドキサルHCK1、酵母エキス、およびL-システインが含まれる。血液培地として用いることができる1つまたは複数の試薬は、例えば、このような目的のために、参照によりその全容が本明細書に組み込まれている非特許文献1に記載されている。ある場合には、血液培養物は、対象が血液感染または菌血症の症状を有するときに得られる。血液は、対象から抜き取られ、栄養ブロスを含む容器に直接入れられる。一部の実施形態では、各容器に血液10mlが必要である。

【0029】

本明細書で使用する用語「インスタンス」は、アルゴリズムにおけるステップの実施を指す。アルゴリズムにおける一部のステップは、複数回実行され、ステップの各反復はステップのインスタンスと呼ばれる。

【0030】

本明細書で使用する用語「微生物」は、ウイルスを除く1mm以下の直径の有機体を指す。

【0031】

本明細書で使用する用語「一部」は、セットの少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、または少なくとも99%を指す。したがって、限定目的ではない例では、複数の対象の少なくとも一部は、この複数の対象の少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、または少なくとも99%を意味する。

【0032】

本明細書で使用する用語「対象」は、動物、好ましくは、哺乳動物、さらに好ましくは、非ヒト霊長類、最も好ましくは、ヒトである。用語「対象」、「個体」、および「患者」は、本明細書では同義的に用いる。

【0033】

本明細書で使用する用語「容器」は、血液培養物などの培養物を保持できる任意のコンテナを指す。例えば、一実施形態では、容器は、側壁、底壁、および内部に入れる培養物を受容するための開口した上端部を有するコンテナであり、このコンテナは、ガラスや、試料中の濁度を視覚的に観察するのに十分な透明性を有する透明プラスチック（例えば、環状オレフィンコポリマー）などの材料から形成され、このコンテナは、好ましくは、少なくとも250℃の温度の加熱に耐える。一部の実施形態では、コンテナは、少なくとも25psiの内圧に耐えるのに十分な壁厚、およびコンテナの開口端部に取り付けられた蓋を有しており、培養物は、容器内に保管されると、周囲条件下で長期間に亘って実質的に汚染されない。例示的なコンテナが、参照により本明細書に組み込まれている特許文献1に記載されている。一部の実施形態では、周囲条件下で長期間とは、約40℃で少なくとも約1年である。一部の実施形態では、容器は、酸素にさらされると、蛍光に曝露されたときに蛍光強度の低下を示す、コンテナの内面に固定された蛍光センサ化合物をさらに含む。一部の実施形態では、コンテナは、前記蛍光光に対して実質的に透明である。一

10

20

30

40

50

部の実施形態では、蛍光センサ化合物は、トリス-4, 7-ジフェニル-1, 10-フェナントロリンルテニウム (I I) 塩、トリス-2, 2'-ビピリジルルテニウム (I I) 塩、9, 10-ジフェニルアントラセン、およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの化合物を含む。一部の実施形態では、容器は、Blood Culture BACTEC (登録商標) LYTIC/10 Anaerobic/F培養バイアル、BBL (登録商標) SEPTI-CHEK (登録商標) バイアル、BBL (登録商標) SEPTI-CHEK (登録商標) 血液培養瓶、Becton Dickinson BACTEC (登録商標) バイアル、Plus Aerobic/F*およびPlus Anaerobic/F*培養バイアル、Becton Dickinson BACTEC (登録商標) Standard/10 Aerobic/F培養バイアル、Becton Dickinson BACTEC (登録商標) Myco/F Lytic培養バイアル、Becton Dickinson BACTEC (登録商標) PEDS PLUS (登録商標) /F培養バイアル、またはBecton Dickinson BACTEC (登録商標) Standard Anaerobic/F培養バイアル (Becton Dickinson、Franklin Lakes、New Jersey) である。

【0034】

5. 2 例示的な装置

図1は、プロセッサおよびこのプロセッサに接続されたメモリを備え、容器内の血液培養物中の血液の量を決定するための例示的な血液量決定装置11を示している。図1に例示されているプロセッサおよびメモリは、例えば、自動または半自動の放射分析または非放射分析血液培養システムの一部とすることができる。装置11は、

- ・中央処理装置22；
- ・記憶制御装置12によって制御され、ソフトウェアおよびデータを記憶する、例えば、ハードディスクドライブなどの任意選択の不揮発性主記憶装置14；
- ・システム制御プログラム、データ、およびアプリケーションプログラムを記憶する、好ましくは、高速ランダムアクセスメモリ (RAM) であるシステムメモリ36であって、プログラムおよびデータ (任意選択で不揮発性記憶装置14からロードされる) を含み、読出し専用記憶素子 (ROM) を含むこともできる、システムメモリ36；
- ・1つまたは複数の入力装置 (例えば、キーボード28、マウス) およびディスプレイ26または他の出力装置を含むユーザーインターフェイス32；
- ・容器内の培養物の生物学的状態の測定を行うセンサ34；
- ・センサ34に接続するネットワークインターフェイスカード20 (通信回路)；
- ・システムの上記要素を相互接続する内部バス30；
- ・上記要素に電力を供給する電源24

を備えることができる。

【0035】

中央処理装置22の動作は、オペレーティングシステム40によって主に制御される。オペレーティングシステム40は、システムメモリ36に記憶させることができる。典型的な実施では、システムメモリ36は：

- ・本発明によって使用される様々なファイルおよびデータ構造へのアクセスを制御するファイルシステム42；
- ・血液培養物中の血液の量 (例えば、容量) を決定する血液量決定モジュール44；
- ・血液培養物の初期の生物学的状態48および血液培養物の生物学的状態の複数の測定を記憶する生物学的状態データ構造46であって、複数の測定における各測定50は、第1 (初期) の時点と第2 (最終) の時点との間の異なる時点で行われる、生物学的データ構造46；
- ・(i) 複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する値の第1のセットと(ii) 血液の量のセットとの間のマッチを含む任意選択のルックアップテーブル54であって、値の第1のセットにおける複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表

値に対する各値に対して、対応する血液の量が血液の量のセットの中に存在する、ルックアップテーブル 54；

- ・レートトランスフォーメーション値のセット 60 であって、レートトランスフォーメーション値の各セットは複数のレートトランスフォーメーション値 62 を含み、各レートトランスフォーメーション値 62 は、時点の所定の一定間隔に関連した正規化相対値の一次導関数である、レートトランスフォーメーション値のセット 60；

- ・レートトランスフォーメーション値 60 の各セット 60 に対する平均相対トランスフォーメーション値 66；および

- ・容器内の培養物中の血液の量を示す値を記憶するデータ構造 68 を含む。

10

【0036】

図 1 に例示するように、装置 11 は、生物学的状態のデータ構造 46、任意選択のルックアップテーブル 54、レートトランスフォーメーション値のセット 60、平均相対トランスフォーメーション値 66、および容器内の血液培養物中の血液の量 68 などのデータを含むことができる。一部の実施形態では、メモリ 36 またはデータストア 14 は、平均相対トランスフォーメーション値 66 の代表値をも記憶する。上記のデータは、限定するものではないが、フラットファイル、リレーショナルデータベース (SQL)、またはオンライン分析処理 (OLAP) データベース (MDX および／またはその変形) を含め、データストレージの任意の形態とすることができる。一部の実施形態では、このようなデータ構造は、キューブとして記憶されるのではないがしかし階層を定義するディメンションテーブルを有するスタースキームを含むデータベースに記憶される。さらに、一部の実施形態では、このようなデータ構造は、下層のデータベースまたはデータベーススキーム (例えば、階層的に配置されていないディメンションテーブル) で明確に分類されない階層を有するデータベースに記憶される。一部の実施形態では、このようなデータ構造は、装置 11 に記憶される。他の実施形態では、これらのデータ構造のすべてまたは一部が、図 1 に示されていないインターネット／ネットワークを介して装置 11 によってアドレス可能な 1 つまたは複数のコンピュータに格納 (記憶) される。一部の実施形態では、血液量決定モジュール 44 などの図 1 の装置 11 に示されている 1 つまたは複数のプログラムモジュールのすべてまたは一部が、実際に、図 1 に示されていないインターネット／ネットワークを介して装置 11 によってアドレス可能な、装置 11 以外の装置 (例えば、コンピュータ) に存在する。

20

30

【0037】

装置 11 は、例えば、血液培養物中の CO_2 濃度、 O_2 濃度、pH、 CO_2 濃度の変化レート、 O_2 濃度の変化レート、または pH の変化レートによって血液培養物の代謝活性値を決定する。この代謝活性の決定により、装置 11 は、血液培養物中の血液の量を決定することができる。一部の実施形態では、装置 11 は、多数の血液培養容器を収容し、インキュベータ、攪拌器、および検出システムとしての役目を果たす。装置 11 のこれらの要素は、このような構成要素の性質が装置 11 の実際の構成によって大きく異なるため、図 1 には示されていない。例えば、装置によって収容される培養容器の数は、1 個の容器から 1000 個を超える容器の範囲とすることができる。容器に含まれている血液培養物の生物学的状態を測定するために各容器に取り付けられたセンサが存在することがある。センサは、容器の任意の位置に配置することができ、使用できる広範囲の可能なセンサが存在する。

40

【0038】

図 2 は、血液培養物の生物学的状態を測定できる 1 つの例示的なセンサを例示している。図 2 では、 CO_2 センサ 204 が、血液培養容器 202 の底部に結合され、その上に血液および培地の混合物を含む一定量の血液培養物が導入されている。 CO_2 センサ 204 は、イオン、培地成分、および血液に対しては不透過性であるが、 CO_2 に対しては制約なく透過性である。血液によって産生される二酸化炭素は、センサ 204 内へ拡散し、センサ基質中に存在する水に溶解し、水素イオンを生成する。水素イオン濃度の上昇 (pH

50

の低下)により、センサ204の蛍光出力が増加し、これにより励起フィルタ206から発光フィルタ208に送られる信号が変化する。装置11は、経時的に、発光フィルタ208を透過する信号を繰返し測定し、このデータを用いて、本明細書に開示するアルゴリズムを用いて血液培養物中の血液の量を決定する。

【0039】

一部の実施形態では、装置11は、1個から1,000個の培養容器(例えば、96個、240個、または384個の培養容器)を保持するインキュベータ、振とう器、および蛍光検出器である。一部の実施形態では、容器は、ラック(例えば、円形または線形のラック)内に配置され、各容器は、多数の容器ステーションを有する。例えば、特定の実施形態では、装置11は、6つのラックに配置された240の容器を保持し、各ラックは、40の容器ステーションを有する。一部の実施形態では、装置11の各容器ステーションは、適切な励起および発光フィルタ(例えば、図2に例示するような)を備えた発光ダイオードおよびフォトダイオード検出器を含む。一部の実施形態では、容器は、揺らされ、 $35 \pm 1^\circ\text{C}$ で加熱される。

【0040】

5.3 例示的な方法

本発明による例示的な装置をこれまで説明したため、本発明による例示的な方法を詳述する。一部の実施形態では、このような方法は、図1の血液量決定モジュール44によって実施することができる。特定の方法または理論に拘泥するものではないが、血液量決定の原理は、システムに入れた際の試料中の血液の初期の相対代謝レートの測定に基づいている。血液は、生きている真核細胞の懸濁液であり、培地に置かれると、システムに入れてから48時間も代謝を継続する。初期の代謝レート、場合によっては初期の代謝の低下レートも、血液培養物中に存在する血液細胞の量(したがって、血液の量)についての情報を提供することができる。図3のステップ302を参照して、培養物の初期の生物学的状態を得る。例えば、図2を参照して、一部の実施形態では、検出器204の初期値を読み取ってセンサの CO_2 濃度を決定する。代替の実施形態では、培養物の初期の O_2 濃度、pH、または生物学的状態の他の指標をステップ302で読み取る(測定する)。一部の実施形態では、血液培養物の初期の生物学的状態は、血液培養物に接触しているセンサ(例えば、センサ204)の蛍光出力によって決定する。一部の実施形態では、センサの蛍光出力の量は、図2と共に上記した要領で CO_2 濃度の影響を受ける。一部の実施形態では、センサの蛍光出力の量は、 O_2 濃度、pH、または当技術分野で公知の代謝状態の他の指標の影響を受ける。一般に、培養物の代謝レートを示すあらゆる観察可能なパラメータ(例えば O_2 濃度、 CO_2 濃度など)を測定して、初期状態として記憶することができる。一部の実施形態では、この物理的に観察可能なものは、分子産物(一例として、グラム陰性細菌が付いたりポリ多糖)の蓄積、増殖に関連した環境に対する非分子の物理/化学変化(圧力変化)、および/または蓄積する二酸化炭素もしくは他の代謝物の生産または酸素などの物質の消費)または細胞物質の蓄積である。

【0041】

一部の実施形態では、血液培養物の初期の生物学的状態を、比色法、蛍光分析法、比濁分析法、または赤外線法を用いてステップ302で得る。比色法の例には、限定するものではないが、レサズリン(resazurine)/メチレンブルーや塩化テトラゾリウムなどの比色レドックス指標、または参照によりその全容が本明細書に組み込まれている特許文献2に記載されているp-ヨードニトロテトラゾリウムバイオレット化合物の使用が含まれる。比色法の別の例には、参照によりその全容が本明細書に組み込まれている非特許文献2で使用されている比色アッセイが含まれる。Oberoiら(非特許文献2)では、MB/Bact240システム(Organon Teknika)に、培養容器が装着される。このシステムの動作原理は、比色センサによるマイコバクテリアの増殖の検出に基づいている。有機体が存在すると、有機体が基質グリセロールを代謝するときに CO_2 が生産される。各培養容器の底部のガス透過性センサの色により、赤外線を用いてシステムにより監視される装置の反射率が増加する。比色法の例には、微生物の代謝から

生じる容器内のCO₂濃度などのガス成分の変化によるセンサ組成物の色の変化のあらゆる監視がさらに含まれる。

【0042】

蛍光分析法および比色法の例は、参照によりその全容が本明細書に組み込まれている、それぞれが比色および蛍光検出のために異なる波長の光を放射する複数の光源が存在し、インキュベーションおよびインデックスのために回転ラックを備えた機器システムを開示する特許文献3に開示されている。本明細書で用いる比濁分析法は、比濁計を用いた培養物の濁度の測定を指す。比濁計は、液体または気体コロイド中の懸濁粒子を測定する器具である。この測定は、光ビーム（光源ビーム）および光源ビームの一侧（通常は90度）にセットされる光検出器を用いることによって行われる。したがって、粒子密度が、粒子から検出器内に反射される光の関数である。ある程度まで、所定密度の粒子に対してどの程度光が反射するかは、粒子の特性、例えば、粒子の形状、色、および反射率に依存する。したがって、濁度と懸濁固体との間の動作の相関性の確立（より有用であるが、典型的には、より困難である微粒子の定量化）は、各状況について個々に行わなければならない。

10

【0043】

本明細書で用いる、血液培養物の生物学的状態を測定する赤外線法は、限定するものではないが、それぞれが参照により全容が本明細書に組み込まれている特許文献4および特許文献5に開示されているものを含む、当技術分野で公知の任意の赤外線微生物検出システムまたは方法である。

20

【0044】

一部の実施形態では、血液培養物を保持する容器202は、血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物204を含む。センサ組成物204は、酸素に曝露されると、蛍光化合物を蛍光発光させる波長を含む光で照射されたときに蛍光特性が変化する蛍光化合物を含む。センサ組成物204の存在は、血液培養物にとって非破壊的である。このような実施形態では、測定ステップ302（および測定ステップ308の各インスタンス）は、蛍光化合物を蛍光発光させる波長を含む光でセンサ組成物202を照射するステップと、この光でセンサ組成物を照射しながら、蛍光化合物からの蛍光光の強度を観察するステップと、を含む。一部の実施形態では、蛍光化合物は、水および非ガス状溶質に対しては比較的不透過性であるが酸素に対しては高い透過性を有する基質の中に含まれている。一部の実施形態では、この基質は、ゴムまたはプラスチックを含む。本発明のこの実施形態によるセンサのさらなる詳細は、参照によりその全容が本明細書に組み込まれている特許文献6に開示されている。

30

【0045】

ステップ304で、ステップ302での開始時に測定した血液培養物の初期の生物学的状態を正規化し、血液培養物の初期の生物学的状態48として記憶する（例えば、100パーセントまたは他の所定値に対して）。図1のデータ要素48として記憶されるこの初期の生物学的液状態は、血液培養物の生物学的状態の後続する測定に対する基準値としての役目を果たす。一部の実施形態では、ステップ304は、実行しないで、ステップ302の絶対測定を、本明細書に開示するアルゴリズムで使用する。

40

【0046】

装置11は、初期の生物学的状態の測定が行われてから、所定時間に亘って血液培養物をインキュベートする。次いで、所定時間が経過すると、装置11が、血液培養物の生物学的状態の別の測定を行う。このプロセスは、図3のステップ306および308によって例示されている。図3Aでは、このプロセスは、ステップ306の時間ステップtまで進むとして示されている。装置が時間ステップtによって時間が進むのを待つステップ306の期間中の生物学的状態は、血液培養物中の血液量を特定する後続の処理ステップで使用されない。ステップ308で、時間ステップtによって時間が進むと、容器内の血液培養物の生物学的状態の測定を、生物学的状態の初期の測定が行われたのと同じ要領で再び行う（例えば、図2に示す装置を用いて）。一部の実施形態では、所定期間（時間ステ

50

ップ t の長さ) は 10 分である。一部の実施形態では、所定期間 (時間ステップ t の長さ) は、5 分未満の期間、10 分未満の期間、15 分未満の期間、20 分未満の期間、1 分から 30 分の期間、または 5 分を超える期間である。一部の実施形態では、血液培養物の生物学的状態の測定を、比色法、蛍光分析法、比濁分析法、または赤外線法によってステップ 308 で行う。ステップ 308 で行った容器内の血液培養物の生物学的状態の測定を、ステップ 302 の初期の測定を正規化に使用する実施形態でステップ 302 初期の測定に対してステップ 308 の測定を正規化することによって、正規化相対値に変換する。一実施形態では、ステップ 308 で行った容器内の血液培養物の生物学的状態の測定を、ステップ 302 の初期の測定に対するステップ 308 の測定の比率をとることによって、正規化相対値に変換する。一部の実施形態では、この計算された正規化相対値を、図 1 のデータ要素 50 として記憶する。一部の実施形態では、ステップ 308 で測定した生物学的状態の測定を、図 1 のデータ要素 50 として記憶し、ステップ 308 で測定した生物学的状態の測定に対応する正規化相対値を、必要に応じて後続の処理ステップで計算する。

10

【0047】

ステップ 310 で、第 1 の所定の一定時間間隔が経過したかについて決定する。例えば、一部の実施形態では、所定の一定時間間隔は、70 分である。この例では、ステップ 306 の時間ステップ t が 10 分の場合、状態 310-Yes が達成される前に時間ステップ t が 7 回進む必要がある。一部の実施形態では、所定の一定時間間隔は、5 分から 5 時間の時間間隔、30 分から 10 時間の時間間隔、24 時間未満の時間間隔、または 24 時間を超える時間間隔である。第 1 の所定の一定時間間隔が経過すると (310-Yes)、プロセス制御が、アルゴリズムの追加のステップが行われるステップ 312 に進む。第 1 の所定の一定時間間隔が経過しない場合 (310-No) は、プロセス制御が、ステップ 308 の新しいインスタンスで血液培養物の生物学的状態の測定を再び行う前に、アルゴリズムが時間 t によって時間が進むのを待つステップ 306 に戻る。

20

【0048】

ステップ 306 から 310 の最終結果は、容器内の血液培養物の生物学的状態の複数の測定が行われ、この複数の測定の各測定は、第 1 (初期) の時点と終了 (最終) 時点との間の異なる時点のものである。さらに、時間ステップ t がステップ 306 の各インスタンスにおいて同じ量である典型的な実施形態では、血液培養物の複数の測定における測定のそれぞれは、周期的な間隔で行う。一部の実施形態では、周期的な間隔は、1 分から 20 分のある量の時間、5 分から 15 分のある量の時間、30 秒から 5 時間の間のある量の時間、または 1 分を超えるある量の時間である。

30

【0049】

所定の一定間隔が経過すると (310-Yes)、それぞれの所定の一定間隔における正規化相対値の一次導関数 (または、正規化が行われていない実施形態では、それぞれの所定の一定間隔におけるステップ 302 からの絶対値) をステップ 312 で計算し、これによりレートトランスフォーメーション値 62 が得られる。言い換えれば、所定の一定間隔中の正規化相対値の変化は、ステップ 312 において決定される。測定データを正規化の実施形態では、レートトランスフォーメーション値は、正規化相対値の一次導関数であり、測定データを正規化しない実施形態では、レートトランスフォーメーション値は、ステップ 302 の絶対測定の一次導関数であることに留意されたい。一部の実施形態では、一次導関数を計算する所定の一定時間間隔は、20 分から 2 時間の間である直前の時間間隔におけるすべての測定値である。例えば、一部の実施形態では、ステップ 310 の所定の一定時間間隔は、70 分であり、ステップ 312 で、この 70 分の間隔 (過去 70 分) における測定値のすべての正規化相対値にわたる変化レートをステップ 312 で決定し、レートトランスフォーメーション値 62 として記憶する。一部の実施形態では、一次導関数を計算する所定の一定時間間隔 (時間ウィンドウ) は、5 分から 2 時間、30 分から 10 時間、20 分から 2 時間、20 分から 10 時間、または 30 分から 90 分の間である直前の時間間隔におけるすべての測定である。

40

【0050】

50

ステップ 3 1 4 で、最後の時間条件 3 1 4 - Y e s に至ってから所定数のレートトランスフォーメーション値が測定されたか否かについての決定を行う。測定された場合 (3 1 4 - Y e s) は、プロセス制御はステップ 3 1 6 に進む。測定されなかった場合 (3 1 4 - N o) は、プロセス制御はステップ 3 0 6 に戻り、そこでプロセス制御は時間ステップ t が経過するまで待ち、その後ステップ 3 0 8 に続き、そこで血液培養物の正規化相対値を再び計算する。各条件 (3 1 4 - Y e s) は、レートトランスフォーメーション値 6 2 のセット 6 0 の完了を示す。例えば、一部の実施形態では、条件 3 1 4 - Y e s は、7 個の新しいレートトランスフォーメーション値 6 2 が測定されたときに達成される。この例では、レートトランスフォーメーション値のセット 6 0 は、7 個のレートトランスフォーメーション値を含むか、またはこれらからなる。一部の実施形態では、レートトランスフォーメーション値 6 2 の各セット 6 0 は、4 個から 2 0 個の連続したレートトランスフォーメーション値 6 2 を含むか、またはこれらからなる。連続したレートトランスフォーメーション値 6 2 は、同じセット 6 0 におけるレートトランスフォーメーション値である。このようなレートトランスフォーメーション値 6 2 は、例えば、ステップ 3 1 2 の連続的なインスタンスで計算され、記憶される。一部の実施形態では、複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値 6 2 の各セット 6 0 は、5 個から 1 5 個の連続したレートトランスフォーメーション値 6 2、1 個から 1 0 0 個の連続したレートトランスフォーメーション値 6 2、5 個を超えるレートトランスフォーメーション値 6 2、または 1 0 個未満のレートトランスフォーメーション値 6 2 を含むか、またはこれらからなる。

10

20

【0051】

条件 3 1 4 - Y e s が達成されると、ステップ 3 1 6 を行う。ステップ 3 1 6 では、平均相対トランスフォーメーション (平均変化レート) 値 6 6 を、新しく形成されたレートトランスフォーメーション値 6 2 のセット 6 0 から計算する。したがって、レートトランスフォーメーション値 6 2 の各セット 6 0 に対して、平均相対トランスフォーメーション値 6 6 が存在する。一部の実施形態では、平均相対トランスフォーメーション (平均変化レート) 値 6 6 は、新しく形成されたレートトランスフォーメーション値 6 2 のセット 6 0 におけるレートトランスフォーメーション値 6 2 の代表値をとることによって、新しく形成されたレートトランスフォーメーション値 6 2 のセット 6 0 から計算する。一部の実施形態では、この代表値は、新しく形成されたレートトランスフォーメーション値 6 2 の

30

【0052】

ステップ 3 1 8 で、プロトコルの所定の点に達したか否かについて決定する。この所定の点は、最終時点であり、終点または第 2 の時点としても知られる。一部の実施形態では、第 2 の時点は、ステップ 3 0 2 で初期の測定が行われてから、1 時間以上、2 時間以上、1 0 時間以上、3 時間から 1 0 0 時間、2 0 時間未満で達する (3 1 8 - Y e s)。一部の実施形態では、第 2 の時点は、ステップ 3 0 8 のインスタンスにおいて、容器内の血液培養物の生物学的状態の測定が 1 0 回から 5 0、0 0 0 回、1 0 0 回から 1 0、0 0 0 回、または 1 5 0 回から 5、0 0 0 回、1 0 回超、5 0 回超、1 0 0 回超行われたときに達する (3 1 8 - Y e s)。プロトコルの所定の点に達しない場合 (3 1 8 - N o) は、プロセス制御はステップ 3 0 6 に戻り、そこでプロセス制御は時間ステップ t が進むのを待ち、その後ステップ 3 0 8 の別のインスタンスを開始し、そこで血液培養物の生物学的状態は再び測定され正規化相対値の計算に用いられる。プロトコルの所定の点に達した場合 (3 1 8 - Y e s) は、プロセス制御はステップ 3 2 0 に進む。

40

【0053】

ステップ 3 2 0 で、プロトコルにおける第 1 の所定の時点と第 2 の所定の時点との間のすべての平均相対トランスフォーメーション (平均変化レート) 値 6 6 を決定する。一部の実施形態では、ステップ 3 1 6 の連続的なインスタンスで計算したすべての平均相対トランスフォーメーション値 6 6 は、第 1 の所定の時点と第 2 の所定の時点との間である

50

と考えられる。このような実施形態では、ステップ 302 は必要ない。一部の実施形態では、第 1 の時点は、初期の生物学的状態の測定が行われた場合、ステップ 302 における初期の時点から 1 時間以上後であり、第 2 の時点は、初期の時点から 4 時間以上後である。一部の実施形態では、第 1 の時点は、初期の時点から 1.5 時間から 3 時間後であり、第 2 の時点は、初期の時点から 4.5 時間から 5.5 時間後である。一部の実施形態では、第 1 の時点は、初期の時点から 0.5 時間から 10 時間後であり、第 2 の時点は、第 1 の時点から 5 時間から 30 時間後である。

【0054】

任意選択のステップ 322 で、第 1 の閾値よりも低いまたは第 2 の閾値よりも高い平均相対トランスフォーメーション値 66 を排除する。一部の実施形態では、第 1 の閾値は、0.01 から 5 の間の値（例えば、0.5）である。一部の実施形態では、第 2 の閾値は、50 から 500 の間の値（例えば、100）である。ステップ 322 で複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除された各平均相対トランスフォーメーション値は、ステップ 324 で計算される複数の平均相対トランスフォーメーション値 66 の代表値に影響を与えない。

【0055】

ステップ 324 で、すべての平均相対トランスフォーメーション値 66（任意選択のステップ 322 で排除されたすべてを除く）の代表値を計算する。一部の実施形態では、代表値は、複数の平均相対トランスフォーメーション値 66 の幾何平均、算術平均、中央値、または最頻値である。一部の実施形態では、複数の平均相対トランスフォーメーション値には、5 から 500、20 から 100、100 超、または 10、000 未満の平均相対トランスフォーメーション値 66 が存在する。

【0056】

ステップ 326 の一部の実施形態では、ステップ 324 で計算した複数の平均相対トランスフォーメーション値 66 の代表値を用いて、任意選択のルックアップテーブル 54 におけるマッチを見出す。図 1 に例示されているように、ルックアップテーブル 54 は、複数の代表値 56 および複数の血液の量 58 を含む。複数の代表値 56 における各代表値 56 に対して、複数の血液の量の中に対応する血液の量 58 が存在する。ステップ 326 で、ステップ 324 で計算した代表値に最もマッチする代表値 56 を決定する。次いで、この認定した代表値 56 に対応する血液の量 58 を、容器内の血液培養物中にある血液の量 68 であると見なす。ルックアップテーブル 54 は、血液培養物中の較正された血液の量を用いて、ステップ 326 の前の時点で作成する。一部の実施形態では、血液培養物中の血液の量 68 は、容量の単位で表す。例えば、一部の実施形態では、血液培養物中の血液の量 68 は、1 ml から 40 ml、2 ml から 10 ml、または 1 ml から 1000 L である。一部の実施形態では、血液培養物中の血液の量 68 は、重量、質量、濃度、または他の測定基準で表す。一部の実施形態では、任意選択のルックアップテーブルを用いるのではなく、1 つまたは複数の調整した分類器または他の形態の待ち式 (waited equations) を用いて血液の容量を決定する。

【0057】

一部の実施形態では、この方法は、容器内の血液培養物中の血液の量 68 をユーザーインターフェイスデバイス（例えば、32）、モニタ（例えば、26）、コンピュータ可読記憶媒体（例えば、14 または 36）、コンピュータ可読メモリ（例えば、14 または 36）、またはローカルもしくはリモートコンピュータシステムに出力するステップをさらに含む。一部の実施形態では、容器内の培養物中の血液の量を表示する。本明細書で用いる用語、ローカルコンピュータシステムは、装置 11 に直接接続されたコンピュータシステムを意味する。本明細書で用いる用語、リモートコンピュータシステムは、インターネットなどのネットワークを介して装置 11 に接続されたコンピュータシステムを意味する。

【0058】

5.4 例示的なコンピュータプログラム製品およびコンピュータ

10

20

30

40

50

本発明は、コンピュータ可読記憶媒体に組み込まれたコンピュータプログラム機構を含むコンピュータプログラム製品として実施することができる。さらに、本発明の任意の方法は、1つまたは複数のコンピュータで実施することができる。さらに、本発明の任意の方法は、1つまたは複数のコンピュータプログラム製品で実施することができる。本発明の一部の実施形態は、本明細書に開示する任意のまたはすべての方法を符号化するコンピュータプログラム製品を提供する。このような方法は、CD-ROM、DVD、磁気ディスク記憶製品、または任意の他のコンピュータ可読データもしくはプログラム記憶製品に記憶させることができる。このような方法はまた、ROM、1つまたは複数のプログラム可能なチップ、または1つまたは複数の特定用途向け集積回路（ASIC）などの永久記憶装置に組み込むこともできる。このような永久記憶装置は、サーバー、802.11アクセスポイント、802.11無線ブリッジ/ステーション、中継器、ルータ、携帯電話、または他の電子装置にローカライズさせることができる。また、コンピュータプログラム製品に符号化されたこのような方法は、インターネットまたは他の方法によって、コンピュータデータ信号の伝送によって、電子的に配布することもできる。

10

【0059】

本発明の一部の実施形態は、図1に示されている任意のまたはすべてのプログラムモジュールおよびデータ構造を含むコンピュータプログラム製品を提供する。これらのプログラムモジュールは、CD-ROM、DVD、磁気ディスク記憶製品、または任意の他のコンピュータ可読データもしくはプログラム記憶製品に記憶させることができる。プログラムモジュールはまた、ROM、1つまたは複数のプログラム可能なチップ、または1つまたは複数の特定用途向け集積回路（ASIC）などの永久記憶装置に組み込むこともできる。このような永久記憶装置は、サーバー、802.11アクセスポイント、802.11無線ブリッジ/ステーション、中継器、ルータ、携帯電話、または他の電子装置にローカライズさせることができる。また、コンピュータプログラム製品のソフトウェアモジュールは、インターネットまたは他の方法によって、コンピュータデータ信号の伝送によって、電子的に配布することもできる。

20

【0060】

5. 5 キット

本発明の一部の実施形態は、本明細書に開示する任意の方法を実施するキットをも含むことができる。限定目的ではない例では、本明細書に開示する方法の任意の組合せを実施するための容器、血液の培養物、ならびに追加の作用物質、およびソフトウェアをキットに含めることができる。したがって、キットは、適当なコンテナ手段内の1つまたは複数のこれらの試薬を含む。

30

【0061】

ソフトウェア、容器、および放射分析もしくは非放射分析システム以外のキットの構成要素は、水性媒体中または凍結乾燥形態でパッケージングすることができる。キットの適したコンテナ手段は、一般に、構成要素を入れることができ、好ましくは適切に等分することができる少なくとも1つのバイアル、試験管、フラスコ、瓶、シリンジ、または他のコンテナ手段を含む。キットに2つ以上の構成要素が存在する場合、キットは、一般に、追加の構成要素を別個に配置できる第2、第3、または他の追加のコンテナも含むことになる。しかし、構成要素の様々な組合せはバイアル内に含まれ得る。本発明のキットはまた、典型的には、販売用に厳密に閉じ込めて試薬コンテナを収容するための手段も含む。このようなコンテナは、内部に望ましいバイアルが保持される射出成形またはブロー成形プラスチックコンテナを含みうる。

40

【実施例】

【0062】

6 実施例

培養容器内の生物学的試料の容量の決定のための方法を開発した。本明細書で説明する方法は、血液培養物中の血液の容量を決定するためのBACTEC（登録商標）血液培養システム（Becton Dickinson Diagnostic Instr

50

ument Systems、Sparks、Maryland)でのこの方法の使用を例示する。BACTEC (登録商標) 血液培養システムは、蛍光センサを用いて、培養試薬内に配置されたセンサから10分間隔で収集された一連の補正蛍光信号データによって試薬内の代謝活性の変化を監視する。この例に用いるデータは、内部接種培養研究で使用したBACTEC (登録商標) 装置から収集するか、またはこのシステムの臨床評価の際に収集した。データは、容器の識別 (連続番号および受託番号による)、接種の日付の記録、および試料中の血液の量を含むデータベースに格納し収蔵した。続いて、分析のために本発明のデータトランスフォーメーションを適用した。

【0063】

データトランスフォーメーションは、血液培養物の初期の生物学的状態48と呼ばれる特定の出力 (システムに入れた際の初期状態) に対する容器信号の初期の正規化で開始し、すべての後続データ (後続する時間間隔における生物学的状態) を、その初期信号 (これらの分析において100パーセントに標準化した) のパーセンテージとして表した。このシステムでデータを収集したため、データポイントは、この初期信号のパーセンテージとして蓄積された。初期信号のパーセンテージとして表すこれらの各データポイントは、正規化相対値 (NR) 値であった。

【0064】

計算した次の値は、経時変化するためNR値の一次導関数であった。この値が、変化レート (RT) 値62である。これらの分析に用いる基準RT値は、70分の周期制限を用いる。どのRT値62も、その計算前の70分に亘る蛍光信号のパーセント変化レートを表す。

【0065】

計算した次の値は、平均レートトランスフォーメーション (ART) 値であった。ART値66は、すでに計算した前の7つのRT値50の平均として計算し、RT値50の平滑化関数として役割を果たす。

【0066】

血液容量を決定するために計算したパラメータの例が、図4、図5、および図6に示されている。大腸菌 (*Escherichia coli*) 培養物を、量的判定基準 (正規化相対値50、レートトランスフォーメーション値62、および平均相対トランスフォーメーション値66) を用いて分析した。培養物は、対象からのヒト血液3mlを含み、大腸菌 (*E. coli* (55CFU)) の懸濁液で接種し、BACTEC (登録商標) 9000装置内に入れた。識別子4942は、図4、図5、および図6で報告されている培養物の一意な識別子であり、この培養物のデータを研究開発BACTEC (登録商標) データベースにリンクするために用いることができる。図4は、経時的な正規化相対値のプロットを示している。容器を装置内に入れ、容器の平衡に関連した温度の影響を、概ね最初の1時間観察した。最初の1時間の間に、信号が安定し、バックグラウンドが初期の信号の94パーセントから95パーセントに上昇するのが観察された (このレートは、血液の活性によるものであった)。正規化相対プロット (図4) では、増殖は、8時間後に最初に視認でき、15時間後まで続き、最終値のNR値は126に近づいた。経時的な図4のレートトランスフォーメーション値62の平均変化レートに基づいた経時的な平均相対トランスフォーメーション値66のプロットが図5に示されている。各平均相対トランスフォーメーション (ART) 値66は、平均変化レートの尺度であり、この培養物の最大ARTは、培養して12.8時間後に1158に達した。これは、1時間の期間に亘るこの培養物の平均最大到達センサ変化レートを示す。図6は、正規化相対値50の二次導関数のプロットであり、経時レート変化を示している。これは、以下の重大な点: 最初の加速点602 (0からの移動)、加速がその最大 (0点を交差) に達する最大加速点604 (最大)、減速の最大点 (最小) 606、および増殖曲線の終点608 (レート変化が0に戻る) を示す図示的説明である。

【0067】

血液培養システム11での上記に特定されたトランスフォーメーションの適用により、

容器をシステム 11 に入れてから最初の 2 時間から 5 時間後に容器内で代謝的に何が起きているかを早期に調べることが可能となる。有利なことに、図 7 および図 8 に例示されているように、平均相対トランスフォーメーション値の代表値は、試験試料中の血液の容量に相関し得る。示すデータは、Aerobic 添加改変培地の外部評価から得た広範なデータセットから生成した。図 7 および図 8 を作成するために使用した計算は、プロトコールにおける 2.5 時間以上かつプロトコールにおける 5 時間以下の期間に対する平均相対トランスフォーメーション値 66 のみを考慮することを含む。0.5 未満および 100 よりも大きいこの時間枠における平均相対トランスフォーメーション値 66 は廃棄した。ART 血液値（本明細書では、選択平均相対トランスフォーメーション値の代表値として定義）は、残りの平均相対トランスフォーメーション値 66 の代表値と見なした。このデータは、測定した血液の容量に一致するセットで平均した（複数のビンを用いてこれらのセットを 2 ml の血液容量の範囲に分け、場合によっては、分析のためにこれらのビンに分けた）。次いで、ART 血液平均値（図 7）および ART 血液中央値（図 8）を、ART 血液値（平均値および中央値）と血液の容量との間の 98.1% の相関性を実証する回帰線と共に、対応する血液の容量値に対してプロットした。有利なことに、この血液容量測定法は、研究室のスタッフに必要なフィードバックを提供するために臨床研究室で利用して、スタッフが品質管理を行うのを助け、血液培養システム 11 の使用を最適にすることができる。

10

【0068】

7 引用文献

20

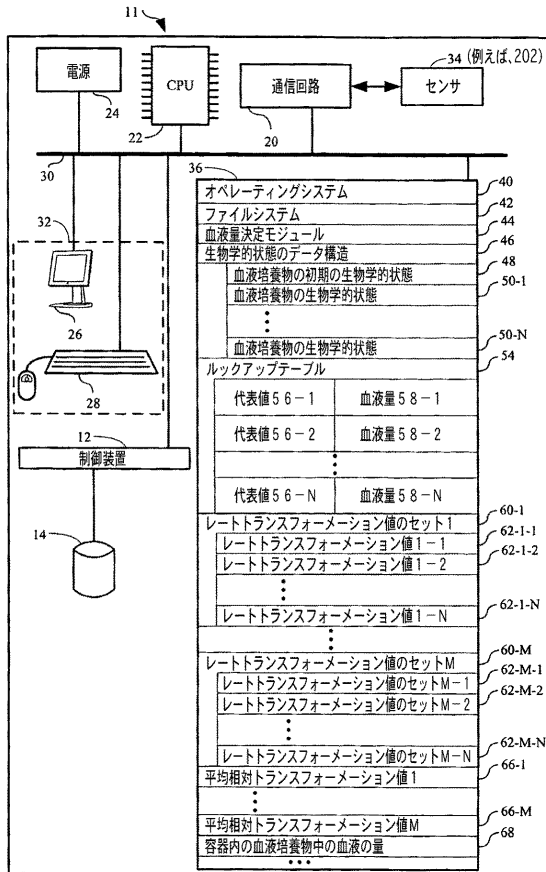
本明細書で引用したすべての参照文献は、個々の発行物または特許もしくは特許文献が、すべての目的のために参照によりその全容が本明細書に組み込まれた場合と同程度まで、すべての目的のために参照によりその全容が本明細書に組み込まれるものとする。

【0069】

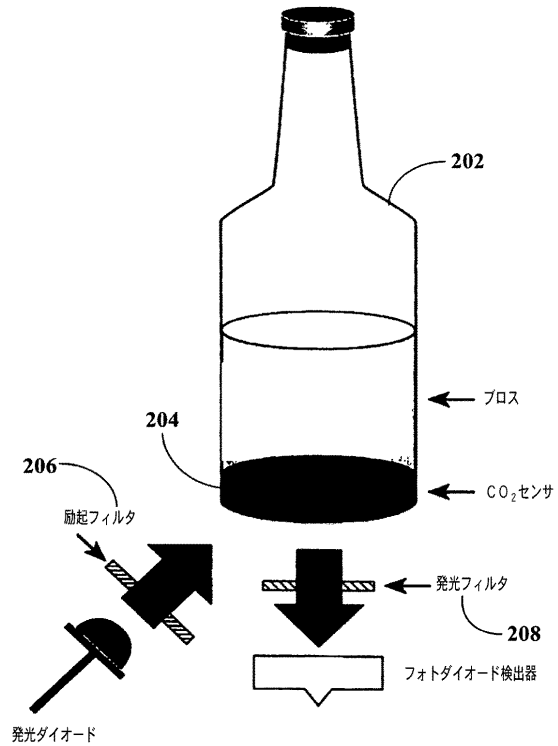
8 変更

本発明の多くの変更および変形は、当業者には明らかなように、本発明の精神および範囲から逸脱することなく可能である。本明細書に記載した特定の実施形態は、単なる例にすぎず、本発明は、添付の特許請求の範囲の文言によってのみ限定され、このような特許請求の範囲にあらゆる等価物が含まれるものとする。

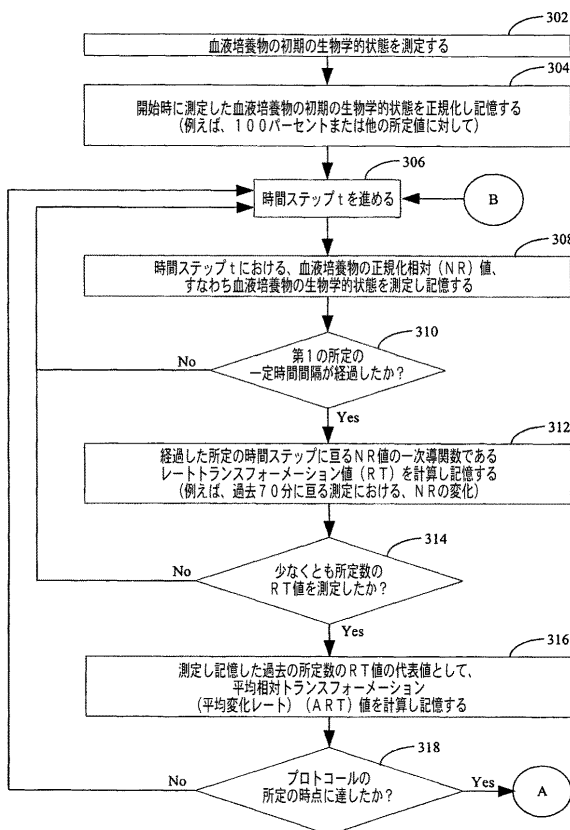
【図 1】



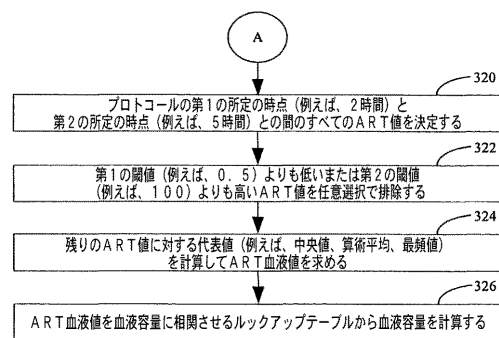
【図 2】



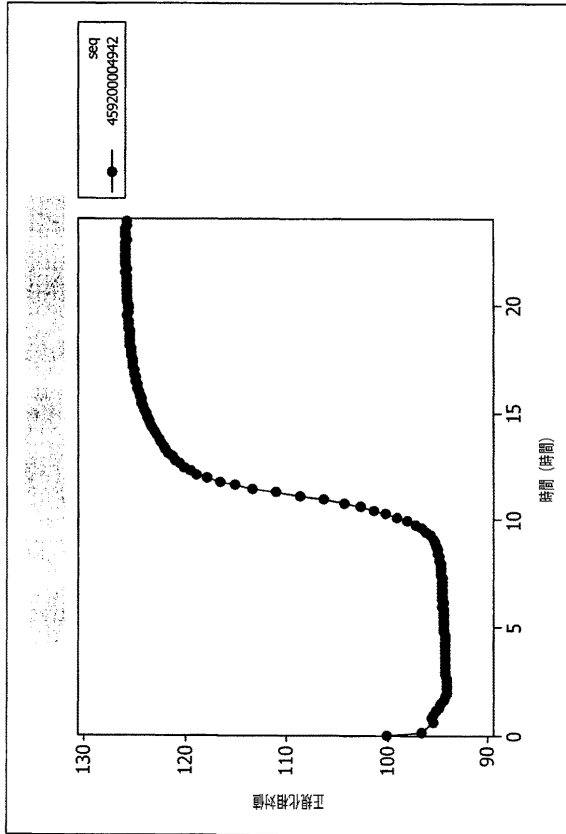
【図 3 A】



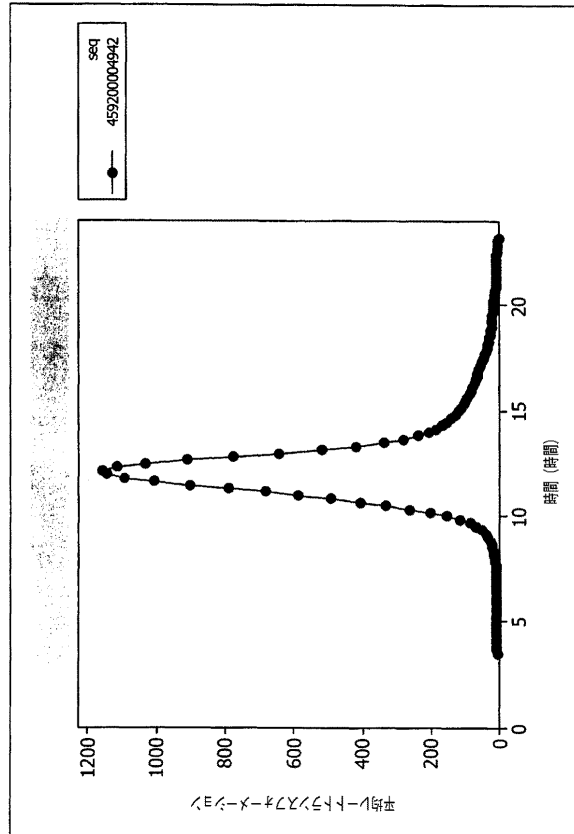
【図 3 B】



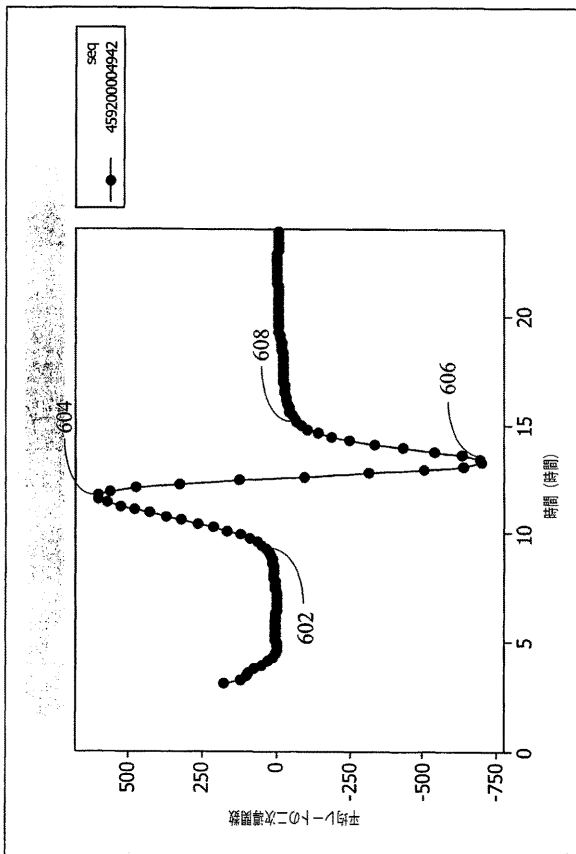
【図 4】



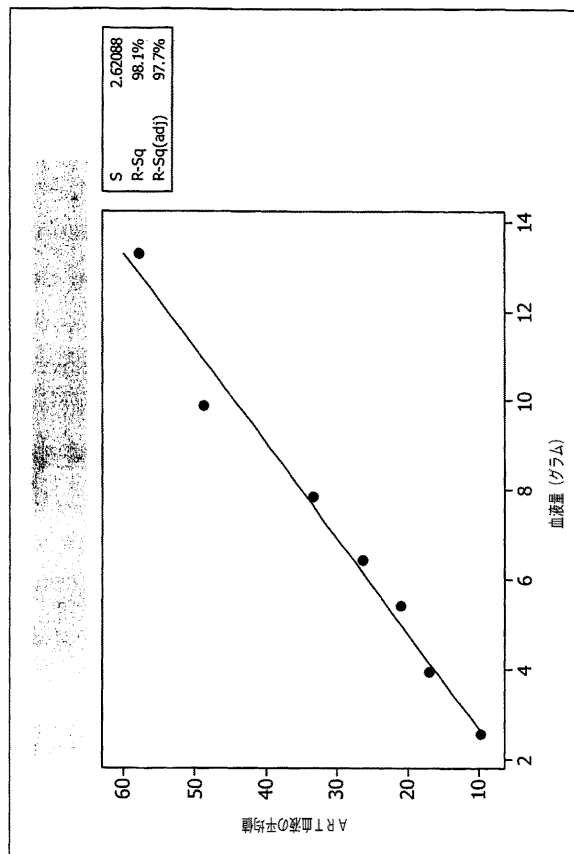
【図 5】



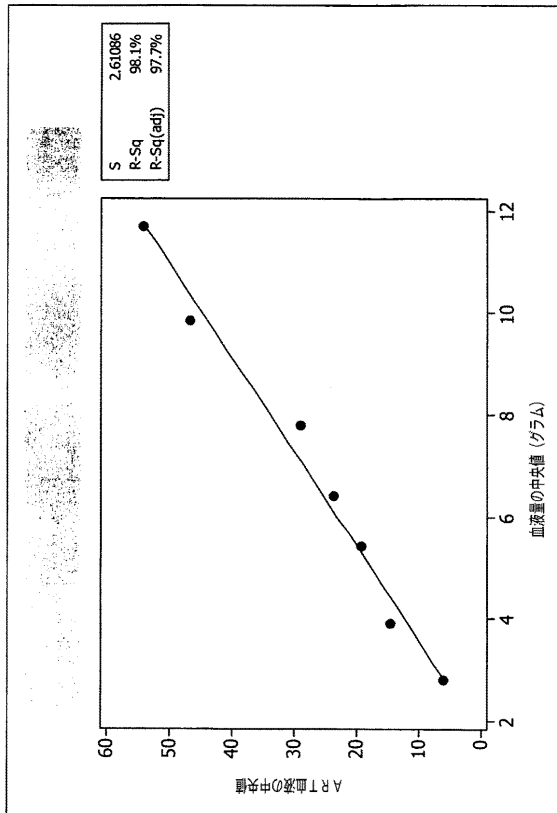
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【手続補正書】

【提出日】平成25年9月18日(2013.9.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0069】

8 変更

本発明の多くの変更および変形は、当業者には明らかなように、本発明の精神および範囲から逸脱することなく可能である。本明細書に記載した特定の実施形態は、単なる例にすぎず、本発明は、添付の特許請求の範囲の文言によってのみ限定され、このような特許請求の範囲にあらゆる等価物が含まれるものとする。

以下に、本発明の好ましい態様を示す。

1. 容器内の血液培養物中の血液の量を決定する方法であって、

(A) 第1の時点と第2の時点との間の異なる時点で行われた、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態の複数の測定における個々の測定のそれぞれに対して、(i) 前記個々の測定と(ii) 初期の時点で測定された前記血液培養物の初期の生物学的状態との間で正規化相対値を計算し、これにより複数の正規化相対値を得るステップと、

(B) 前記第1の時点と前記第2の時点との間の複数の時点の個々の所定の一定間隔に対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における前記生物学的状態の測定に対する正規化相対値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップであって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞ

れは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、ステップと、

(C) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップと、

(D) 前記容器内の前記血液培養物中の前記血液の量を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に基づいて決定するステップとを含む、

ここで、前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサ組成物は、CO₂に曝露されると特性の変化を示し、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点でのセンサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点でのセンサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することを特徴とする、方法。

2. 前記決定するステップ (D) は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップを含むことを特徴とする 1. に記載の方法。

3. (E) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、ユーザーインターフェイスデバイス、モニタ、コンピュータ可読記憶媒体、コンピュータ可読メモリ、またはローカルもしくはリモートコンピュータシステムに出力するステップ；または前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を表示するステップをさらに含むことを特徴とする 1. に記載の方法。

4. 前記第 1 の時点は、前記初期の時点から 1 時間以上後であり、前記第 2 の時点は、前記初期の時点から 4 時間以上後であることを特徴とする 1. に記載の方法。

5. 前記第 1 の時点は、前記初期の時点から 1.5 時間から 3 時間後であり、前記第 2 の時点は、前記初期の時点から 4.5 時間から 5.5 時間後であることを特徴とする 1. に記載の方法。

6. 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の代表値は、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の幾何平均、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の算術平均、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の中央値、または、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の最頻値

を含むことを特徴とする 1. に記載の方法。

7. 前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値は、

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の幾何平均、

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の算術平均、

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中央値、または

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の最頻値

を含むことを特徴とする 1. に記載の方法。

8. 前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定における前記血液培養物の測

定はそれぞれ、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間で周期的な時間間隔で行われることを特徴とする 1. に記載の方法。

9. 前記周期的な時間間隔は、1 分から 20 分の間のある量の時間であることを特徴とする 8. に記載の方法。

10. 前記周期的な時間間隔は、5 分から 15 分の間のある量の時間であることを特徴とする 8. に記載の方法。

11. 第 1 の閾値よりも低いまたは第 2 の閾値よりも高い、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値における各平均相対トランスフォーメーション値が、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を計算する前に、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除され、かつ

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除された各平均相対トランスフォーメーション値は、前記比較するステップ (D) で用いた前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値に影響を与えないことを特徴とする 1. に記載の方法。

12. 前記測定は、前記血液培養物に接触している CO₂ センサの蛍光出力、発光出力、および比色分析出力のうちの 1 つを監視することによって行われることを特徴とする 1. に記載の方法。

13. 前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の 10 回から 50,000 回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする 1. に記載の方法。

14. 前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の 100 回から 10,000 回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする 1. に記載の方法。

15. 前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の 150 回から 5,000 回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする 1. に記載の方法。

16. ステップ (B) の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおける時点に対する各レートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウは、20 分から 10 時間の期間であることを特徴とする 1. に記載の方法。

17. ステップ (B) の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態が測定された、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおけるすべての時点に対するレートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウの時間は、20 分から 2 時間の期間であることを特徴とする 1. に記載の方法。

18. ステップ (B) の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態が測定された、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおけるすべての時点に対するレートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウの時間は、30 分から 90 分の期間であることを特徴とする 1. に記載の方法。

19. 前記複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットは、4 から 20 の連続したレートトランスフォーメーション値からなることを特徴とする 1. に記載の方法。

20. 前記複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットは、5 から 15 の連続したレートトランスフォーメーション値からなることを特徴とする 1. に記載の方法。

21. 前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中には、5 から 500 の平均相対トランスフォーメーション値が存在することを特徴とする 1. に記載の方法。

22. 前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中には、20 から 100 の平均相対トランスフォーメーション値が存在することを特徴とする 1. に記載の方法。

23. 前記血液培養物の血液の量は、1 ml から 40 ml であることを特徴とする 1.

に記載の方法。

24. 前記血液培養物の血液の量は、2 ml から 10 ml であることを特徴とする 1. に記載の方法。

25. 前記化合物は、トリス-4, 7-ジフェニル-1, 10-フェナントロリンルテニウム (II) 塩、トリス-2, 2'-ビピリジルルテニウム (II) 塩、9, 10-ジフェニルアントラセン、およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物であり、前記化合物は蛍光の変化がないかどうかを監視されることを特徴とする 12. に記載の方法。

26. プロセッサおよび前記プロセッサに接続されたメモリを備え、容器内の血液培養物中の血液の量を決定する血液量決定装置であって、前記メモリは、

血液量決定モジュールであって、

(i) 第 1 の時点と第 2 の時点との間の異なる時点で行われる、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態の複数の測定における個々の測定のそれぞれに対して、(i) 前記個々の測定と (ii) 前記血液培養物の初期の生物学的状態との間で、正規化相対値を計算し、これにより複数の正規化相対値を得るステップに対する電子的に符号化された命令と、

(ii) 前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の前記複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における前記生物学的状態の測定に対する正規化相対値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップに対する電子的に符号化された命令であって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、電子的に符号化された命令と、

(iii) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップに対する電子的に符号化された命令と、

(iv) 前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に基づいて前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップに対する電子的に符号化された命令と

を含む、血液量決定モジュールを備え、

前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサ組成物は、CO₂に曝露されると特性の変化を示し、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点でのセンサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点でのセンサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することを特徴とする血液量決定装置。

27. 前記メモリは、

(i) 複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する値の第 1 のセットと (ii) 血液の量のセットとの間のマッチを含むルックアップテーブルであって、前記値の第 1 のセットにおける複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する各値に対して、対応する血液の量が前記血液の量のセットの中に存在する、ルックアップテーブルをさらに備えており、

前記決定するステップに対する命令 (iv) は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップに対する命令

をさらに含むことを特徴とする 26. に記載の血液量決定装置。

28. コンピュータによって実行可能な、容器内の血液培養物中の血液の量を決定するコンピュータプログラムを記憶するコンピュータ可読媒体であって、前記コンピュータプログラムは、

血液量決定モジュールであって、

(i) 第1の時点と第2の時点との間の異なる時点で測定された前記容器内の前記血液培養物中の生物学的状態の複数の測定値における個々の測定値に対して、(i) 前記個々の測定値と(ii) 前記血液培養物の初期の生物学的状態との間で正規化相対値を計算し、これにより複数の正規化相対値を得るステップに対する電子的に符号化された命令と、

(ii) 前記第1の時点と前記第2の時点との間の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における前記生物学的状態の測定に対する正規化相対値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップに対する電子的に符号化された命令であって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第1の時点と前記第2の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、命令と、

(iii) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップに対する電子的に符号化された命令と、

(iv) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に基づいて決定するステップに対する電子的に符号化された命令と

を含む、血液量決定モジュールを備え、

前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサ組成物は、CO₂に曝露されると特性の測定可能な変化を示し、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点でのセンサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点でのセンサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することを特徴とするコンピュータ可読媒体。

29. 前記コンピュータプログラムは、

(A) (i) 複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する値の第1のセットと(ii) 血液の量のセットとの間のマッチを含むルックアップテーブルであって、前記値の第1のセットにおける複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する各値に対して、対応する血液の量が前記血液の量のセットの中に存在する、ルックアップテーブルをさらに備えており、

前記決定するステップに対する電子的に符号化された命令(iv)は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップに対する命令をさらに含むことを特徴とする 28. に記載のコンピュータ可読媒体。

30. 容器内の血液培養物中の血液の量を決定する方法であって、

(A) 前記容器内の前記血液培養物の複数の測定を得るステップであり、前記複数の測定における各測定を、第1の時点と第2の時点との間の異なる時点で行う、ステップと、

(B) 前記第1の時点と前記第2の時点との間における複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における生物学的状態

の測定の一導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップであって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第1の時点と前記第2の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、ステップと、

(C) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップと、

(D) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値に基づいて決定するステップとを含む、

前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサは、 CO_2 に曝露されると特性の測定可能な変化を示す組成物を含み、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点での前記センサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点での前記センサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することを特徴とする、方法。

31. 前記決定するステップ(D)は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップを含むことを特徴とする30.に記載の方法。

32. (E) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、ユーザーインターフェイスデバイス、モニタ、コンピュータ可読記憶媒体、コンピュータ可読メモリ、またはローカルもしくはリモートコンピュータシステムに出力するステップ；または前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を表示するステップをさらに含むことを特徴とする30.に記載の方法。

33. 前記第1の時点は、前記初期の時点から1時間以上後であり、前記第2の時点は、前記初期の時点から4時間以上後であることを特徴とする30.に記載の方法。

34. 前記第1の時点は、前記初期の時点から1.5時間から3時間後であり、前記第2の時点は、前記初期の時点から4.5時間から5.5時間後であることを特徴とする30.に記載の方法。

35. 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の第1のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の代表値は、

前記レートトランスフォーメーション値の第1のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の幾何平均、

前記レートトランスフォーメーション値の第1のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の算術平均、

前記レートトランスフォーメーション値の第1のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の中央値、または

前記レートトランスフォーメーション値の第1のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の最頻値

を含むことを特徴とする30.に記載の方法。

36.

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値は、

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の幾何平均、
前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の算術平均、
前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中央値、または
前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の最頻値

を含むことを特徴とする 30. に記載の方法。

37. 前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定における前記血液培養物の測定は、前記第1の時点と前記第2の時点との間の周期的な時間間隔で行うことを特徴とする 30. に記載の方法。

38. 前記周期的な時間間隔は、1分から20分の量の時間であることを特徴とする 37. に記載の方法。

39. 前記周期的な時間間隔は、5分から15分の量の時間であることを特徴とする 37. に記載の方法。

40. 第1の閾値よりも低いまたは第2の閾値よりも高い、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値における各平均相対トランスフォーメーション値が、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を計算する前に、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除され、かつ

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除された各平均相対トランスフォーメーション値は、前記比較するステップ(D)で用いた前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値に影響を与えないことを特徴とする 30. に記載の方法。

41. 前記血液培養物の前記初期の生物学的状態は、前記血液培養物に接触しているセンサの蛍光出力によって決定されることを特徴とする 30. に記載の方法。

42. 前記センサの蛍光出力の量は、CO₂濃度の影響を受けることを特徴とする 41. に記載の方法。

43. 前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の10回から50,000回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする 30. に記載の方法。

44. 前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の100回から10,000回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする 30. に記載の方法。

45. 前記容器内の前記血液培養物の前記生物学的状態の150回から5,000回の測定が、前記血液培養物の前記生物学的状態の前記複数の測定において、あることを特徴とする 30. に記載の方法。

46. 前記ステップ(B)の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記第1の時点と前記第2の時点との間の時間ウィンドウにおける時点に対する各レートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウは、20分から10時間の期間であることを特徴とする 30. に記載の方法。

47. 前記ステップ(B)の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態を測定した前記第1の時点と前記第2の時点との間の時間ウィンドウにおけるすべての時点に対するレートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウの時間は、20分から2時間の期間であることを特徴とする 30. に記載の方法。

48. 前記ステップ(B)の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態を測定した前記第1の時点と前記第2の時点との間の時間ウィンドウにおけるすべての時点に対するレートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウの時間は、30分から90分の期間であることを特徴とする 30. に記載の方法。

49. 前記複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットは、4から20の連続したレートトランスフォーメーション値からなることを特徴とする 30. に記載の方法。

50. 前記複数のレートトランスフォーメーション値におけるレートトランスフォーメーション値の各セットは、5から15の連続したレートトランスフォーメーション値からなることを特徴とする30.に記載の方法。

51. 前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中には、5から500の平均相対トランスフォーメーション値が存在することを特徴とする30.に記載の方法。

52. 前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中には、20から100の平均相対トランスフォーメーション値が存在することを特徴とする30.に記載の方法。

53. 前記血液培養物中の血液の量は、1mlから40mlであることを特徴とする30.に記載の方法。

54. 前記血液培養物中の血液の量は、2mlから10mlであることを特徴とする30.に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

容器内の血液培養物中の血液の量を決定する方法であって、

(A) 第1の時点と第2の時点との間の異なる時点で行われた、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態の複数の測定における個々の測定のそれぞれに対して、(i)前記個々の測定と(ii)初期の時点で測定された前記血液培養物の初期の生物学的状態との間で正規化相対値を計算し、これにより複数の正規化相対値を得るステップと、

(B) 前記第1の時点と前記第2の時点との間の複数の時点の個々の所定の一定間隔に対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における前記生物学的状態の測定に対する正規化相対値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップであって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第1の時点と前記第2の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、ステップと、

(C) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップと、

(D) 前記容器内の前記血液培養物中の前記血液の量を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に基づいて決定するステップとを含む、

ここで、前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサ組成物は、CO₂に曝露されると特性の変化を示し、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点でのセンサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点でのセンサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することを特徴とする、方法。

【請求項2】

前記決定するステップ(D)は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中

の血液の量を決定するステップを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

(E) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、ユーザーインターフェイスデバイス、モニタ、コンピュータ可読記憶媒体、コンピュータ可読メモリ、またはローカルもしくはリモートコンピュータシステムに出力するステップ；または前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を表示するステップ

をさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の代表値は、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の幾何平均、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の算術平均、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の中央値、または、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の最頻値

を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値は、

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の幾何平均、

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の算術平均、

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の中央値、または

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の最頻値

を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

第 1 の閾値よりも低いまたは第 2 の閾値よりも高い、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値における各平均相対トランスフォーメーション値が、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を計算する前に、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除され、かつ

前記複数の平均相対トランスフォーメーション値から排除された各平均相対トランスフォーメーション値は、前記比較するステップ (D) で用いた前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値に影響を与えないことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記測定は、前記血液培養物に接触している CO_2 センサの蛍光出力、発光出力、および比色分析出力のうちの 1 つを監視することによって行われることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ (B) の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおける時点に対する各レートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウは、20 分から 10 時間の期間であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

ステップ (B) の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態が測定された、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおけるすべての時点に対するレートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウの時間は、20 分から 2 時間の期間であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

ステップ（B）の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれは、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態が測定された、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の時間ウィンドウにおけるすべての時点に対するレートトランスフォーメーション値からなり、前記時間ウィンドウの時間は、30 分から 90 分の期間であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記化合物は、トリス－4，7－ジフェニル－1，10－フェナントロリンルテニウム（II）塩、トリス－2，2’－ビピリジルルテニウム（II）塩、9，10－ジフェニルアントラセン、およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物であり、前記化合物は蛍光の変化がないかどうかを監視されることを特徴とする請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

プロセッサおよび前記プロセッサに接続されたメモリを備え、容器内の血液培養物中の血液の量を決定する血液量決定装置であって、前記メモリは、

血液量決定モジュールであって、

（i）第 1 の時点と第 2 の時点との間の異なる時点で行われる、前記容器内の前記血液培養物の生物学的状態の複数の測定における個々の測定のそれぞれに対して、（i）前記個々の測定と（ii）前記血液培養物の初期の生物学的状態との間で、正規化相対値を計算し、これにより複数の正規化相対値を得るステップに対する電子的に符号化された命令と、

（ii）前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の前記複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における前記生物学的状態の測定に対する正規化相対値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップに対する電子的に符号化された命令であって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、電子的に符号化された命令と、

（iii）前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップに対する電子的に符号化された命令と、

（iv）前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に基づいて前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップに対する電子的に符号化された命令と

を含む、血液量決定モジュールを備え、

前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサ組成物は、CO₂に曝露されると特性の変化を示し、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点でのセンサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点でのセンサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することを特徴とする血液量決定装置。

【請求項 13】

前記メモリは、

（i）複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する値の第 1 のセットと（ii）血液の量のセットとの間のマッチを含むルックアップテーブルであって、前記値の第 1 のセットにおける複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する

各値に対して、対応する血液の量が前記血液の量のセットの中に存在する、ルックアップテーブルをさらに備えており、

前記決定するステップに対する命令 (i v) は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップに対する命令

をさらに含むことを特徴とする請求項 12 に記載の血液量決定装置。

【請求項 14】

コンピュータによって実行可能な、容器内の血液培養物中の血液の量を決定するコンピュータプログラムを記憶するコンピュータ可読媒体であって、前記コンピュータプログラムは、

血液量決定モジュールであって、

(i) 第 1 の時点と第 2 の時点との間の異なる時点で測定された前記容器内の前記血液培養物中の生物学的状態の複数の測定値における個々の測定値に対して、(i) 前記個々の測定値と (i i) 前記血液培養物の初期の生物学的状態との間で正規化相対値を計算し、これにより複数の正規化相対値を得るステップに対する電子的に符号化された命令と、

(i i) 前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における前記生物学的状態の測定に対する正規化相対値の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップに対する電子的に符号化された命令であって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、命令と、

(i i i) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップに対する電子的に符号化された命令と、

(i v) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に基づいて決定するステップに対する電子的に符号化された命令と

を含む、血液量決定モジュールを備え、

前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサ組成物は、CO₂に曝露されると特性の測定可能な変化を示し、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点でのセンサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点でのセンサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することを特徴とするコンピュータ可読媒体。

【請求項 15】

前記コンピュータプログラムは、

(A) (i) 複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する値の第 1 のセットと (i i) 血液の量のセットとの間のマッチを含むルックアップテーブルであって、前記値の第 1 のセットにおける複数の平均相対トランスフォーメーション値の代表値に対する各値に対して、対応する血液の量が前記血液の量のセットの中に存在する、ルックアップテーブルをさらに備えており、

前記決定するステップに対する電子的に符号化された命令 (i v) は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメ

ーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップに対する命令をさらに含むことを特徴とする請求項 14 に記載のコンピュータ可読媒体。

【請求項 16】

容器内の血液培養物中の血液の量を決定する方法であって、

(A) 前記容器内の前記血液培養物の複数の測定を得るステップであり、前記複数の測定における各測定を、第 1 の時点と第 2 の時点との間の異なる時点で行う、ステップと、

(B) 前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間における複数の時点の個々の所定の一定間隔のそれぞれに対して、前記複数の時点の個々の所定の一定間隔における生物学的状態の測定の一次導関数を決定し、これにより複数のレートトランスフォーメーション値を得るステップであって、前記複数のレートトランスフォーメーション値は、レートトランスフォーメーション値の複数のセットを含み、前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれは、前記第 1 の時点と前記第 2 の時点との間の連続した時点の異なるセットに対する、ステップと、

(C) 前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の個々のセットのそれぞれに対して、前記レートトランスフォーメーション値の個々のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の代表値として平均相対トランスフォーメーション値を計算し、これにより複数の平均相対トランスフォーメーション値を計算するステップと、

(D) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値に基づいて決定するステップとを含む、

前記容器は、前記血液培養物と流体的に連通したセンサ組成物を含み、前記センサは、 CO_2 に曝露されると特性の測定可能な変化を示す組成物を含み、前記センサ組成物の存在は、前記血液培養物にとって非破壊的であり、前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を：

初期の時点での前記センサの出力を測定して、それによって前記血液培養物の前記初期の生物学的状態を決定するステップ、および異なる時点での前記センサの出力を測定し、前記出力を使用して正規化相対値を計算するステップ、を含む方法によって測定することを特徴とする、方法。

【請求項 17】

前記決定するステップ (D) は、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を、前記複数の平均相対トランスフォーメーション値の前記代表値を血液の量にマッチさせるルックアップテーブルと比較し、これにより前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を決定するステップを含むことを特徴とする請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

(E) 前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を、ユーザーインターフェイスデバイス、モニタ、コンピュータ可読記憶媒体、コンピュータ可読メモリ、またはローカルもしくはリモートコンピュータシステムに出力するステップ；または前記容器内の前記血液培養物中の血液の量を表示するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記レートトランスフォーメーション値の複数のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の代表値は、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおける各レートトランスフォーメーション値の幾何平均、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォーメーション値の算術平均、

前記レートトランスフォーメーション値の第 1 のセットにおけるレートトランスフォー

メーション値の中央値、または

前記レートトランスフォーマーション値の第1のセットにおけるレートトランスフォーマーション値の最頻値

を含むことを特徴とする請求項16に記載の方法。

【請求項20】

前記複数の平均相対トランスフォーマーション値の前記代表値は、

前記複数の平均相対トランスフォーマーション値の幾何平均、

前記複数の平均相対トランスフォーマーション値の算術平均、

前記複数の平均相対トランスフォーマーション値の中央値、または

前記複数の平均相対トランスフォーマーション値の最頻値

を含むことを特徴とする請求項16に記載の方法。

【請求項21】

第1の閾値よりも低いまたは第2の閾値よりも高い、前記複数の平均相対トランスフォーマーション値における各平均相対トランスフォーマーション値が、前記複数の平均相対トランスフォーマーション値の前記代表値を計算する前に、前記複数の平均相対トランスフォーマーション値から排除され、かつ

前記複数の平均相対トランスフォーマーション値から排除された各平均相対トランスフォーマーション値は、前記比較するステップ(D)で用いた前記複数の平均相対トランスフォーマーション値の前記代表値に影響を与えないことを特徴とする請求項16に記載の方法。

【請求項22】

前記血液培養物の前記初期の生物学的状態は、前記血液培養物に接触しているセンサの蛍光出力によって決定されることを特徴とする請求項16に記載の方法。

【請求項23】

前記センサの蛍光出力の量は、CO₂濃度の影響を受けることを特徴とする請求項22に記載の方法。

フロントページの続き

(72)発明者 パトリック ショーン ビーティ

アメリカ合衆国 1 7 3 1 3 ペンシルベニア州 ダラスタウン プリマイアー ロード 1 2 5

Fターム(参考) 2G045 AA01 CA25 DB01 DB03 FA26 GC08 GC15 JA01

4B029 AA07 BB02 CC01 FA12 GA02

4B063 QA01 QQ03 QQ89 QS28 QS36 QX04