

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号  
特許第6352954号  
(P6352954)

(45) 発行日 平成30年7月4日 (2018.7.4)

(24) 登録日 平成30年6月15日 (2018.6.15)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 27/416 (2006.01)	GO 1 N 27/416 3 3 6 B
GO 1 N 27/26 (2006.01)	GO 1 N 27/416 3 3 6 C
	GO 1 N 27/416 3 3 8
	GO 1 N 27/26 3 7 1 B
	GO 1 N 27/26 3 7 1 A

請求項の数 14 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2015-562146 (P2015-562146)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成26年3月13日 (2014.3.13)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2016-510119 (P2016-510119A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成28年4月4日 (2016.4.4)		E AKTIENGESSELLSCHAF
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/054943		T
(87) 国際公開番号	W02014/140164		スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
(87) 国際公開日	平成26年9月18日 (2014.9.18)		グレンツァーヘルストラツセ１２４
審査請求日	平成29年2月21日 (2017.2.21)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	61/798,383		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)	(74) 代理人	100092624
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鶴田 準一
		(74) 代理人	100141162
			弁理士 森 啓
		(74) 代理人	100141254
			弁理士 榎原 正巳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 電気化学的な分析物測定において回復パルスからの情報を使用する方法およびデバイス、装置とそれらを組み込むシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

流体サンプルにおける分析物を電気化学的に測定する間に、温度を補償する方法であって、該方法は、

電気的テスト・シーケンスを電気化学的バイオセンサに印加するステップであって、該バイオセンサは、電極システムと、該電極システムを介して電気的な信号が印加される試薬と、前記試薬とコンタクトする流体における前記流体サンプルが前記試薬を有するテスト要素に提供された流体サンプルにコンタクトするように構成されるレセプタクルと、を備え、前記電気的テスト・シーケンスは、少なくとも１つの励起電位パルス、および、少なくとも１つの回復電位パルスのシーケンスを有する少なくとも１つのＤＣブロック(直流ブロック)を備え、前記電極システムの閉路状態が、前記ＤＣブロックの間維持される、ステップと、

前記ＤＣブロックからの電流応答情報に基づいて、分析物濃度を決定するステップであって、前記少なくとも１つの回復電位パルスからの情報が、ＰＬＳ回帰モデル(部分的最小２乗回帰モデル)に基づいて前記分析物濃度に対する温度影響を補償するのに用いられる、

ステップとのステップを含む、方法。

【請求項 2】

前記少なくとも１つの励起電位パルスは、およそ＋４５０ｍＶであり、前記少なくとも１つの回復電位パルスは、およそ０ｍＶであり、各々のパルスは、およそ５０ミリ秒から

およそ 500 ミリ秒までである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つの励起電位パルスに対する、および、前記少なくとも 1 つの回復電位パルスに対する電流応答情報を測定するステップと、前記電流応答情報から前記分析物濃度を決定するステップとを更に含む請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記電氣的テスト・シーケンスは、少なくとも 2 つの異なる周波数の低振幅信号の AC ブロック（交流ブロック）を更に備える、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記 AC ブロックは、前記少なくとも 1 つの DC ブロックの前に、前記少なくとも 1 つの DC ブロックの後に、または、前記少なくとも 1 つの DC ブロックの中で印加される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 PLS 回帰モデルは、ヘマトクリット、温度、および、分析物濃度を含む共変動データ・セットに基づく、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記 PLS 回帰モデルは、温度および、分析物濃度を含む共変動データ・セットに基づく、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記周波数は、およそ 10 kHz、およそ 20 kHz、およそ 100 kHz、およそ 200 kHz、および、およそ 1 kHz であり、各々が、およそ 0.5 秒からおよそ 1.5 秒の間、印加される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

回復電位パルスへの電氣的応答の前記情報は、励起電位パルスへの電氣的応答の情報には発見されない情報を含む、請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記分析物濃度は、ブドウ糖濃度である、請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の方法を実行するように構成された、分析物濃度測定デバイスであって、マイクロコントローラを含み、前記マイクロコントローラはバイオセンサと相互に作用してバイオセンサにおいて前記方法を実行する分析物濃度測定デバイス。

【請求項 12】

前記分析物濃度測定デバイスは、血糖値メーターである、請求項 11 に記載の分析物濃度測定デバイス。

【請求項 13】

請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の方法を実行するように構成された、分析物濃度を決定するシステムであって、テスト・メーター及び少なくとも一つのバイオセンサを備え、前記テスト・メーターは前記少なくとも一つのバイオセンサにおいて前記方法を実行するシステム。

【請求項 14】

前記システムは、自己モニタリング血糖（SMBG）システムである、請求項 13 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

〔関連出願の相互参照〕

本特許出願は、2013 年 3 月 15 日に出願された米国仮特許出願番号第 61/798,

10

20

30

40

50

383号の利益を主張するものである。その開示内容は、参照によって、その全体がここに組み込まれる。

【0002】

本願開示は、一般に、数学と医療に関し、そして、より詳細には、それは、少なくとも1つの直流(DC)ブロックを有するテスト・シーケンスから、応答情報に基づいて、流体サンプルにおける分析物を電気化学的に測定する方法に関するものである。ここで、そのDCブロックは、少なくとも1つの回復パルスを有するパルス・シーケンスを含む。

【背景技術】

【0003】

自己モニタリング血糖(SMBG)システム、臨床血糖モニタリング・システム、および、研究室血糖モニタリング・システムなど、多くの分析物測定システムは、ブドウ糖などの分析物による反応によって生成される電子活性種の、電流測定の、電量測定の、電位差測定の、ボルタメトリの、または、他の電氣的測定、または、分析物マトリックスの直接の特性の測定に基づいている。これらの方法の組合せは、また、分析物濃度を計算するために採用することができる。

【0004】

SMBGシステムにおいて、電気化学的な測定が、バイオセンサを携帯メーターに挿入し、そして、血液など流体サンプルのドロップを、定義済みの標本空間、乾燥化学試薬、および、電極のシステムを備えるバイオセンサの上へ導入することによってしばしば実行される。サンプルを検出すると、次に、メーターは電氣的測定を実行し、数値計算アルゴリズムが、応答データを信頼できるブドウ糖濃度に変換するのに使用される。

【0005】

例えば、いくつかの電流測定の測定において、テスト・シーケンスが、関心対象の分析物を有するサンプルに印加される。ここで、このシーケンスは、異なる周波数においてAC電位を有し、より長い、固定DC電位が続く。印加テスト・シーケンスへの応答電流は、分析物が減少し、酸化するときに、モニターされる。コトレル方程式によって記述されるように、結果として生じるDC電流は、指数減衰を示す。その減衰の傾きが減少して、時間に関して、変化の一定の率に近づくと、電流の大きさを、分析物を定量化するために使用することができる。AC電流は、主に、分析物から独立しており、ヘマトクリット(Hct)および温度などの他の変数に密接に関連している。

【0006】

その電流の減衰の大きさ、率および形状は、しかしながら、試薬の厚さ、試薬の濡れ、サンプル拡散の率、Hct、および、温度、ならびに、特定の干渉の存在を含む多くの変数によって影響され得る。しかしながら、それらの変数に限定されるものではない。これらの干渉物質、または、交絡変数は、ブドウ糖などの分析物に比例するDC電流応答の観察された大きさにおいて、増加または減少をもたらすことができる。それによって、「本当の」ブドウ糖濃度からの偏移を引き起こす。「真の」ブドウ糖価値を生成するために、ACおよびDC電流応答情報を結合する努力は、とても複雑、あるいは、大いに不満足であった。

【0007】

現在の方法およびシステムは、利便性に関して、いくつかの利点を提供する、しかしながら、交絡変数の存在の中でさえ、流体サンプルにおける分析物を電気化学的に測定する代替的な方法に対するニーズが依然として存在する。

【発明の概要】

【0008】

上で述べた不利な点の観点から、本願の開示は体液などの流体サンプルにおける分析物を電気化学的に測定する方法を記載する。この方法は、励起パルスおよび回復パルスを有する少なくとも1つのDCブロックを含むテスト・シーケンスを印加すること、そして、次に、分析物濃度に対する温度影響を補正および/または補償するために、少なくとも1つの回復パルスから導出された情報を使用することを含む発明の概念に基づいている。例え

10

20

30

40

50

ば、電流応答、回復パルスの形状および／または大きさのような情報を、分析物濃度の上の温度の影響を決定するのに使用することができる。したがって、特に、回復電流応答によって符号化される温度に関連するユニークな情報コンテンツが存在する。これは、値を提供し、分析物検査システムの正確さと性能をさらに洗練するのに利用することができる。したがって、流体サンプルにおける分析物濃度（または値）を測定する既知の方法と比較したときに、この発明の概念は、特定の利点、影響、特徴、そして、対象を提供する。

#### 【0009】

1つの態様において、電気化学的なバイオセンサに適用された流体サンプルの分析物濃度を測定し、決定し、計算し、または、そうでなければ予測するための電気化学的な分析法が、提供される。この方法は、少なくとも1つのDCブロックのテスト・シーケンスを流体サンプルに提供するステップと、それに対する応答情報を測定するステップと、のステップを含むことができる。ここで、このテスト・ブロックが、温度効果についての特定の情報を引き出すように設計されており、このDCブロックが少なくとも1つの回復パルスを含み、そして、電気化学的バイオセンサの電極システムの閉路状態が、DCブロックの間維持される。

10

#### 【0010】

この少なくともDCブロックは、連続パルス励起波形である（すなわち、電位は、閉路において、DCブロックを通して印加され、コントロールされる）。これは、励起パルスの間で開放回路を使用するいくつかのパルス電流測定方法と対照的である。DCブロックは、ブドウ糖などの分析物を検出するために最適化される複数の短期間励起パルスと回復パルスを含み、その最適化は、パルス持続時間、前記励起パルスと回復パルスとの間の傾斜をつけられた移行、各々のパルスの間に測定される電流応答の数、および、どこで、各々のパルスにおいて電流応答測定がされるか、に関連する。DCブロックは、閉回路において、およそ0 mVからおよそ+450 mVの間で交流する電位において、少なくとも1つのパルスからおよそ10パルスからのものであることができる。各々のパルスは、およそ50ミリ秒からおよそ500ミリ秒までの間印加することができる。さらに、その傾斜率は、およそ10 mV / ミリ秒からおよそ50 mV / ミリ秒までであることができる。

20

#### 【0011】

それに加え、この方法は、分析物濃度に対する温度影響を補正および／または補償するために、少なくとも1つの回復パルスからの応答情報を使用して、温度に対する部分的な最小2乗（PLS）回帰モデルを構築するために多変量解析（MVA）を構成するステップを含むことができる。

30

#### 【0012】

1つのPLS回帰モデルは、少なくとも1つの励起パルスおよび少なくとも1つの回復パルスからの応答情報を使用することができる。ここで、このモデルは、Hct、温度および分析物濃度の共変動データ・セットに基づいている。代替的に、そのPLS回帰モデルは、温度および分析物濃度の部分的な共変動データ・セットに基づいている。

#### 【0013】

いくつかのインスタンスにおいては、前記PLS回帰モデルは、また、さらに、分析物濃度に対する温度影響を補正および／または補償するために、ACブロックからの応答情報を使用することができる。したがって、テスト・シーケンスは、また、少なくとも1つのACブロックを含むことができる。

40

#### 【0014】

ACブロックに関して、それは、順次に、または、平行に同時に印加される複数の低振幅信号でありえる。いくつかのインスタンスにおいては、ACブロックは、少なくとも2つの異なる低振幅信号を含む。例えば、ACブロックは、例えば、およそ10 kHz、あるいは、およそ20 kHz、続いて、およそ1 kHzまたはおよそ2 kHzなどの、2つの周波数において2つのセグメントを含むことができる。他のインスタンスにおいて、このACブロックは、複数の低振幅信号を含む。例えば、ACブロックは、例えば、およそ10 kHz、およそ20 kHz、およそ10 kHz、およそ2 kHz、および、およそ1 k

50

Hzなどの、4つの周波数において、5つのセグメントを持つことができる。代替的に、ACブロックは、例えば、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、および、およそ1kHzなどの、4つの周波数において、4つのセグメントを持つことができる。代替的に、ACブロックは、およそ10kHz、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、およびおよそ1kHzにおいて同時に印加される4つの周波数を持つことができる。更に代替的に、ACブロックは、所望の低振幅AC信号を同時に印加する多重周波数励起波形を持つことができる。

【0015】

いくつかのインスタンスにおいては、ACブロックは、およそ500ミリ秒からおよそ1.5秒の間印加される。他のインスタンスにおいては、ACブロックは、およそ100ミリ秒からおよそ300ミリ秒の間印加される。

10

【0016】

いくつかのインスタンスにおいては、このテスト・シーケンスは、また、第2のDCブロックを含むことができる。他のインスタンスにおいては、テスト・シーケンスは、ACブロックおよび第2のDCブロック両方を含む。

【0017】

前述した観点から、ここに開示される測定方法の1つ以上を組み込まれた、体液分析に関連して使用されるデバイス、装置およびシステムが、提供される。これらのデバイス、装置、および、システムは、アミノ酸、抗体、バクテリア、炭水化物、薬、脂質、マーカ、核酸、ペプチド、蛋白、毒素、ウイルス、および、他の分析物を、それらの組合せと並んでを含む分析物の濃度を決定するのに使用することができる。しかしながら、それらに限られるものではない。あるインスタンスにおいて、分析物は、ブドウ糖である。

20

【0018】

これら、および、他の利点、効果、特徴、および、本願発明の概念の対象物は、下の記載から、よりよく理解される。その記載において、添付の図面に対する参照が行われる。それは、本願発明の概念の実施形態の部分形成する。そこでは、本願発明の概念の実施形態を図示するが、本願発明の概念の制限を行うものではない。

【図面の簡単な説明】

【0019】

上に記載したものの以外の利点、効果、特徴および目的は、下記の詳しい説明を考慮すると、すぐに明らかになる。そのような詳しい説明は、以下の図面を参照してなされる。ここで、

30

【図1】図1は、メータおよびバイオセンサを含む例示的な分析物測定システムを示す。

【図2A】図2Aは、分析物測定デバイス、装置またはシステムによって採用することができる例示的なテスト・シーケンスを示す。

【図2B】図2Aは、分析物測定デバイス、装置またはシステムによって採用することができる例示的なテスト・シーケンスを示す。

【図3】図3は、分析物測定デバイス、装置またはシステムによって採用することができる別の例示的なテスト・シーケンスを示す。

【図4】図4は、実際のアドミタンス値(y軸)、対、PLSモデルに対して予測されたアドミタンスの値(x軸)を示すグラフである。

40

【図5】図5は、目標ブドウ糖レベルで色づけした複数の共変動データ・セット観測に対するDC電流応答を示すグラフである。ここで、y軸は、nAにおける電流応答であり、x軸は、時間シリーズにおけるDC電流値の数であり、最も高いVIPスコアを有するX-変数に対応して円をつけたDC電流である。

【図6】図6は、実際のアドミタンス値(y軸)、対、別のPLSモデルに対する、予測されたアドミタンスの値(x軸)を示すグラフである。

【図7】図7は、目標ブドウ糖レベルで色づけした複数の共変動データ・セット観測に対するDC電流応答を示すグラフである。ここで、y軸は、nAにおける電流応答であり、x軸は、時間シリーズにおけるDC電流値の数であり、最も高いVIPスコアを有するX

50

- 変数に対応して円をつけた D C 電流である。

【図 8】図 8 は、実際のアドミタンス値 ( y 軸 )、対、別の P L S モデルに対する、予測されたアドミタンスの値 ( x 軸 ) を示すグラフである。

【図 9】図 9 は、目標ブドウ糖レベルで色づけした複数の共変動データ・セット観測に対する D C 電流応答を示すグラフである。ここで、 y 軸は、 n A における電流応答であり、 x 軸は、時間シリーズにおける D C 電流値の数であり、最も高い V I P スコアを有する X - 変数に対応して円をつけた D C 電流である。

#### 【 0 0 2 0 】

本願発明の概念は、種々の修正と代替の形式に影響されやすいが、その例示的な実施形態は、図面の中で例として示され、ここに、詳細に記載される。しかしながら、以下に続く例示的な実施形態の記載は、発明の概念を開示された特定の形に制限することを意図するものではないことが理解されなければならない。それとは逆に、その意図は、上記実施形態および請求項によって定義されるように、その要旨および範囲に入るすべての利点、効果、特徴と目的をカバーしようとするものである。したがって、発明の概念の範囲を解釈するために、上述の実施形態および以下の請求項に対する参照がなされなければならない。このように、ここに記述される実施形態は、他の問題を解決するのに役立つ利点、効果、特徴と目標を有することができることに留意する必要がある。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【 0 0 2 1 】

この方法、デバイス、装置およびシステムは、次に、以下に、添付の図面を参照して、より十分に記述される。本願発明の概念の実施形態が、すべてではないが、いくつかが表示される。実際に、この方法、デバイス、装置、および、システムは、多くの異なる形で具体化することができ、そして、ここに述べられる実施形態に限られたものとして解釈されてはならない。むしろ、これらの例示的な実施形態は、本願開示が適用可能な法的要求を満たすように、提供される。

#### 【 0 0 2 2 】

同様に、多くの修正、そして、ここに記述される方法、デバイス、装置およびシステムの他の実施形態は、前述の記載および関連する図面に提示された教示に利益を有する、本願開示に係る当業者には思い浮かぶであろう。したがって、この方法、デバイス、装置、および、システムは、開示された特定の実施形態に制限されるものではないこと、および、修正や他の実施形態が、本願に添付された特許請求の範囲の中に含まれることを意図するものであることが理解されるべきである。特定の用語がここにおいて使用されるが、それらは、一般的、説明的な意味においてのみ使用されており、制限の目的のためではない。

#### 【 0 0 2 3 】

とくに、他のように定義されない限り、ここで使用されるすべての技術的、科学的な用語は、本願開示が属する技術領域における当業者に共通に理解されるものと同一の意味を持つ。ここに記述されるものと同様であるか等しいいかなる方法および材料は、この方法、デバイス、装置およびシステムの実施またはテストにおいて使用することができるけれども、好適な方法および材料が、ここに、記述される。

#### 【 0 0 2 4 】

さらに、不定冠詞「 a 」または「 a n 」による要素への参照は、文脈が、 1 つであって、 1 つの要素のみであることを明らかに要求しない限り、複数の要素が存在するという可能性を排除しない。不定冠詞「 a 」または「 a n 」は、したがって、通常、「すくなくとも 1 つ」を意味する。

#### 【 0 0 2 5 】

#### [ 概要 ]

温度変化が存在する場合でさえ、信頼できる方法で、分析物濃度を提供する少なくとも 1 つの D C 回復パルスから導出された応答情報を使用する測定分析物方法が、ここに開示される。これらの測定方法は、また、温度などの交絡変数の影響を減らすために使用するこ

10

20

30

40

50

とができる。それによって、より「真の」分析物濃度を提供する。

【0026】

ここに開示された測定方法は、主に電流法 (ampereometry) を利用する。しかしながら、この方法は、(例えば、電量分析、ポテンシオメトリーまたはボルタンメトリーなど) 他の電気化学的な測定方法とともに使用できると考えられる。例示的な電気化学測定方法に関するさらなる詳細が、例えば、米国特許第4,008,448号、第4,225,410号、第4,233,029号、第4,323,536号、第4,891,319号、第4,919,770号、第4,963,814号、第4,999,582号、第4,999,632号、第5,053,199号、第5,108,564号、第5,120,420号、第5,122,244号、第5,128,015号、第5,243,516号、第5,288,636号、第5,352,351号、第5,366,609号、第5,385,846号、第5,405,511号、第5,413,690号、第5,437,999号、第5,438,271号、第5,508,171号、第5,526,111号、第5,627,075号、第5,628,890号、第5,682,884号、第5,727,548号、第5,762,770号、第5,858,691号、第5,997,817号、第6,004,441号、第6,054,039号、第6,254,736号、第6,270,637号、第6,645,368号、第6,662,439号、第7,073,246号、第7,018,843号、第7,018,848号、第7,045,054号、第7,115,362号、第7,276,146号、第7,276,147号、第7,335,286号、第7,338,639号、第7,386,937号、第7,390,667号、第7,407,811号、第7,429,865号、第7,452,457号、第7,488,601号、第7,494,816号、第7,545,148号、第7,556,723号、第7,569,126号、第7,597,793号、第7,638,033号、第7,731,835号、第7,751,864号、第7,977,112号、第7,981,363号、第8,148,164号、第8,298,828号、第8,329,026号、第8,377,707号、および、第8,420,404号、ならびに、米国再発行特許第36268号、第42560号、第42924号、および、第42953号などの中で開示される。

【0027】

有利なことに、ここに記述される方法は、より、正確に、そして、速く、ブドウ糖濃度、特に血糖濃度などの分析物濃度を報告するために、SMBGデバイス、装置およびシステムに組み込むことができる。

【0028】

さらに、これらの測定方法は、先進のマイクロプロセッサ・ベース・アルゴリズム、および、システム性能を劇的に向上する結果となるプロセスを使用してインプリメントすることができる。これらの方法は、また、10/10パフォーマンスなどのパフォーマンス向上を達成することができるアルゴリズムをつくる方法の柔軟性と数を提供する。ここに使われるように、「10/10パフォーマンス」は、測定されたbG値が、bG濃度 > 100 mg/dL に対して実際のbG値のおよそ±10%内にあり、bG濃度 < 100 mg/dL に対して実際のbG値のおよそ±10 mg/dLにあることを意味する。

【0029】

ここに開示される方法を実行するのに役立つことができる追加的な電気化学的な測定方法に関する詳細は、「バイオセンサ・アルゴリズムを構築に用いるスケーリング・データの方法ならびにデバイス、装置およびそれらを組み込むシステム」出願人ドケット番号第31518号、「パルスDCブロックを有するテスト・シーケンスで分析物を電気化学的に測定する方法およびデバイス、装置とそれらを組み込むシステム」出願人ドケット番号第31519号および第31521号、「分析物の電気化学的な測定をフェイルセーフにする方法ならびにデバイス、装置およびそれらを組み込むシステム」ドケット番号第31520号、「分析物を電気化学的に測定するディスクリプタ・ベースの方法およびデバイス、装置とそれらを組み込むシステム」ドケット番号第31523号、および、「電気化学的

な測定の間高い酸化防止剤濃度を検出し、そこから分析物濃度をフェイルセーフにする方法およびデバイス、装置とそれらを組み込むシステム」ドケット番号第31524号と題された出願中の特許出願の中に見ることができる。

#### 【0030】

##### [分析物測定デバイス、装置およびシステム]

本願発明の測定方法を記述する前に、そして、それに関連して、図1は、電気化学的なバイオセンサ20に有効に結合するテスト・メーター11(テスト要素としても知られる)などのデバイスを含む例示的な分析物測定システムを示す。メーター11およびバイオセンサ20は、バイオセンサ20に提供される1つ以上の流体サンプルの分析物の濃度を決定するように操作可能である。いくつかのインスタンスにおいては、そのサンプルは、例えば、全血、血漿、血清、尿または唾液など体液サンプルであることができる。他のインスタンスにおいては、流体サンプルは、水性環境サンプルなどの1つ以上の電気化学的に反応性分析物の存在または濃度に対して検査される別のタイプのサンプルであることができる。

10

#### 【0031】

図1において、バイオセンサ20は、メーター11の接続端子14に取り外し可能に挿入される単一回使用テスト・ストリップである。いくつかのインスタンスにおいて、バイオセンサ20は、血糖テスト要素として構成され、ブドウ糖を電気化学的に測定する特徴と機能性を含む。他のインスタンスにおいては、バイオセンサ20は、例えば、アミノ酸、抗体、バクテリア、炭水化物、薬、脂質、マーカ、核酸、ペプチド、タンパク質、毒素、ウイルス、および、他の分析物など1つ以上の他の分析物を電気化学的に測定するように構成される。

20

#### 【0032】

メーター11は、ユーザーに、分析物濃度または他の試験結果を含む種々の情報を示すのに用いられる電子ディスプレイ16、および、ユーザー入力を受信するためのユーザ・インタフェース50を含む。メーター11は、信号をバイオセンサ20に印加し、バイオセンサ20に対して1つ以上の応答を測定するために、テスト信号を生成するために操作可能であるマイクロコントローラおよび関連テスト信号生成測定回路(図示せず)を更に含む。いくつかのインスタンスにおいて、メーター11は、血糖測定メーターとして構成することができ、小冊子「アキュチェックアビバ(登録商標)血糖測定メーター・オーナーのブックレット」(2007)で解説されるように、アキュチェックアビバ(登録商標)メーターの特徴および機能を含む。その一部分が、米国特許第645368号に開示されている。他のインスタンスにおいて、メーター11は、例えば、アミノ酸、抗体、バクテリア、炭水化物、薬、脂質、マーカ、核酸、タンパク質、ペプチド、毒素、ウイルス、および、他の分析物の1つ以上の他の分析物を電気化学的に測定するように構成することができ、電気化学的な測定方法の用途に構成された例示的なメーターに関するさらなる詳細が、例えば、米国特許第4,720,372号、第4,963,814号、第4,999,582号、第4,999,632号、第5,243,516号、第5,282,950号、第5,366,609号、第5,371,687号、第5,379,214号、第5,405,511号、第5,438,271号、第5,594,906号、第6,134,504号、第6,144,922号、第6,413,213号、第6,425,863号、第6,635,167号、第6,645,368号、第6,787,109号、第6,927,749号、第6,945,955号、第7,208,119号、第7,291,107号、第7,347,973号、第7,569,126号、第7,601,299号、第7,638,095号、および、第8,431,408号、などの中で開示される。

30

40

#### 【0033】

当業者は、ここに記述される測定方法は、他の測定デバイス、装置、システム、そして、例えば、病院テスト・システム、研究所テスト・システム、および、その他の環境において、使用することができることを理解する。

50



## 【0034】

バイオセンサとメーターは、図1に示されるものに加えて、または、それらの代わりに、更なるおよび/または代替の属性と特徴を含むことができることが理解されるべきである。例えば、バイオセンサは、長方形の形状を有する単一回使用、使い捨て電気化学的テスト・ストリップの形であることができる。バイオセンサは、例えば、異なる構成、大きさ、または形状のテスト・ストリップ、非ストリップ・テスト要素、使い捨てのテスト要素、再使用可能テスト要素、マイクロ・アレイ、ラボ・オンチップ・デバイス、バイオ・チップ、バイオ・ディスク、バイオcds、または、他のテスト要素などの異なる形を含むことができることが理解される。電気化学的な測定方法の用途に構成された例示的なバイオセンサに関するさらなる詳細が、例えば、米国特許第5,694,932号、第5,762,770号、第5,948,695号、第5,975,153号、第5,997,817号、第6,001,239号、第6,025,203号、第6,162,639号、第6,245,215号、第6,271,045号、第6,319,719号、第6,406,672号、第6,413,395号、第6,428,664号、第6,447,657号、第6,451,264号、第6,455,324号、第6,488,828号、第6,506,575号、第6,540,890号、第6,562,210号、第6,582,573号、第6,592,815号、第6,627,057号、第6,638,772号、第6,755,949号、第6,767,440号、第6,780,296号、第6,780,651号、第6,814,843号、第6,814,844号、第6,858,433号、第6,866,758号、第7,008,799号、第7,063,774号、第7,238,534号、第7,473,398号、第7,476,827号、第7,479,211号、第7,510,643号、第7,727,467号、第7,780,827号、第7,820,451号、第7,867,369号、第7,892,849号、第8,180,423号、第8,298,401号、第8,329,026号、ならびに、米国再発行特許第42560号、第42924号、および、第42953号などの中で開示される。

## 【0035】

## [測定方法]

上記したように、ここに記述される測定方法は、少なくとも1つのDCブロックを有するテスト・シーケンスからの応答情報を使用することを含む発明の概念に基づいている。ここで、このDCブロックは、少なくとも1つの回復パルスを含み、電気化学的なバイオセンサの電極システムの閉路状態が、DCブロックの間、維持される。具体的には、この測定方法は、分析物濃度の上の例えば温度などの交絡変数を補正および/または補償するために、少なくとも1つの回復パルスから導出された応答情報を使用する。

## 【0036】

これらの方法に共通するいくつかのステップは、励起および回復パルスの少なくとも1つのDCブロックを有するテスト・シーケンスを、体液サンプルのような流体サンプルに印加し、DCブロックたいする電流応答を測定することである。他のインスタンスにおいては、このテスト・シーケンスは、この少なくとも1つのDCブロックに接続する低振幅信号のACブロックを含むことができる。さらに他のインスタンスにおいて、追加的なACおよび/またはDCブロックは、テスト・シーケンスに含まれることができる。

## 【0037】

図2A - 図2Bは、SMBGおよび他のテスト・システムに関連して使用することができる例示的なテスト・シーケンスを示す。ここで、このテスト・シーケンスは、ACおよび/またはDC電位の1つ以上のブロックを含む。例えば、そのテスト・シーケンスは、(1)複数の低振幅信号のACブロック、および、(2)短い期間(例えば、およそ50 - 500ミリ秒)の、同様に短い期間(例えば、およそ50 - 500ミリ秒)の回復パルスにより分離されるおよそ450mVの励起パルスのDCブロック、などの、制御されたDCパルス・プロファイル・シーケンスが続くACブロックを含むことができる。その間、閉回路0mVの回復電位が印加される。

## 【 0 0 3 8 】

テスト・シーケンスの部分のとき、このＡＣブロックは、例えば、およそ２つのセグメントからおよそ１０のセグメント、およそ３つのセグメントからおよそ９つのセグメント、およそ４つのセグメントからおよそ８つのセグメント、およそ５つのセグメントからおよそ７つのセグメント、または、およそ６つのセグメントの複数のＡＣセグメントを含むことができる。他のインスタンスにおいて、ＡＣブロックは、およそ２つのセグメント、およそ３つのセグメント、およそ４つのセグメント、およそ５つのセグメント、およそ６つのセグメント、およそ７つのセグメント、およそ８つのセグメント、およそ９つのセグメント、またはおよそ１０セグメントを含むことができる。さらに他のインスタンスにおいて、ＡＣブロックは、１０以上のセグメント、すなわち、およそ１５のセグメント、およそ２０のセグメント、または、およそ２５のセグメントを有することができる。さらに他のインスタンスにおいては、ＡＣブロックは、１つのセグメントを含むことができ、ここで、このセグメントは、複数の低周波ＡＣ信号を同時に印加しておく。

10

## 【 0 0 3 9 】

当業者は、ＡＣセグメントの数は、応答の複雑さ、関連する周波数範囲および、測定を実行するために利用可能な時間によって制限されることを理解する。より高い周波数は、一般に、高帯域エレクトロニクス、および、より速いサンプリングを必要とする。しかるに、低い周波数は、より長くかかり、そして、典型的には、よりノイズが多い。したがって、セグメントの最大数は、これらのパラメータ、最小限のカウントを選ぶこと、および、対象の、サンプルおよび環境および／または干渉物質を識別するのに必要な周波数スパンを考慮したものである。

20

## 【 0 0 4 0 】

ここに使われるように、「およそ ( a b o u t ) 」は、述べられた濃度、長さ、分子量、p H、電位、時間フレーム、温度、電圧、または、ボリウムなどの値の統計学的に意味がある範囲の中であることを意味する。そのような値または範囲は、大きさのオーダが、典型的には、所定の値のまたは範囲の２０％以内、より典型的には１０％以内、そして、さらにより典型的には５％以内にあることであり得る。「およそ ( a b o u t ) 」によって含まれる許容されるバリエーションは、検討中の特定のシステムに依存し、当業者には、すぐに理解される。

## 【 0 0 4 1 】

このＡＣブロックの各々のセグメントの各々の信号の周波数は、およそ１ｋＨｚからおよそ２０ｋＨｚまで、およそ２ｋＨｚからおよそ１９ｋＨｚまで、およそ３ｋＨｚからおよそ１８ｋＨｚまで、およそ４ｋＨｚからおよそ１７ｋＨｚまで、およそ５ｋＨｚからおよそ１６ｋＨｚまで、およそ６ｋＨｚからおよそ１５ｋＨｚまで、およそ７ｋＨｚからおよそ１４ｋＨｚまで、およそ８ｋＨｚからおよそ１３ｋＨｚまで、およそ９ｋＨｚからおよそ１２ｋＨｚまで、または、およそ１０ｋＨｚからおよそ１１ｋＨｚまで、であることができる。他のインスタンスにおいて、ＡＣブロックの各々のセグメントの周波数は、およそ１ｋＨｚ、およそ２ｋＨｚ、およそ３ｋＨｚ、およそ４ｋＨｚ、およそ５ｋＨｚ、およそ６ｋＨｚ、およそ７ｋＨｚ、およそ８ｋＨｚ、およそ９ｋＨｚ、およそ１０ｋＨｚ、およそ１１ｋＨｚ、およそ１２ｋＨｚ、およそ１３ｋＨｚ、およそ１４ｋＨｚ、およそ１５ｋＨｚ、およそ１６ｋＨｚ、およそ１７ｋＨｚ、およそ１８ｋＨｚ、およそ１９ｋＨｚ、または、およそ２０ｋＨｚでありえる。さらに他のインスタンスにおいて、ＡＣブロックの各々のセグメントの各々の信号の周波数は、２０ｋＨｚより大きい、すなわち、およそ３０ｋＨｚ、およそ４０ｋＨｚ、または、およそ５０ｋＨｚことがあることがありえる。いくつかのインスタンスにおいて、そのセグメントの１つ以上が、同じ周波数を持つことができ、しかるに、他のインスタンスにおいて、各々のセグメントが、他のセグメントから異なる周波数を持つ。４つの周波数は、しかしながら、一般的に、十分である。使用される正確な周波数は、測定システムクロックの最大周波数の簡単な整数の割り算によってすぐに生成することができる。

30

40

## 【 0 0 4 2 】

50

ＡＣブロックのセグメントにおける信号の最大周波数制限は、しかしながら、安価で、電池駆動のハンドヘルド機器に対して、およそ１００ｋＨｚまでであり得る。それを越えると、アナログ帯域幅、サンプリング・レート、ストレージ、および、処理スピードに対する要求の増加が、急速に加算される。一方、典型的なバイオセンサ応答の虚部が、周波数でますますより小さくなる。低い周波数は、より長い期間を有し、そして、比較的正確にサンプルするのにより長い時間をかける。

【００４３】

ＡＣブロックは、典型的には、少なくとも２つの異なる低振幅信号を含む。例えば、このＡＣブロックは、例えば、およそ１０ｋＨｚまたはおよそ２０ｋＨｚ、続いて、およそ１ｋＨｚまたはおよそ２ｋＨｚの２つの周波数においての２つのセグメントを含むことができる。他のインスタンスにおいて、このＡＣブロックは、複数の低振幅信号を含む。例えば、ＡＣブロックは、例えば、およそ１０ｋＨｚ、およそ２０ｋＨｚ、およそ１０ｋＨｚ、およそ２ｋＨｚ、および、およそ１ｋＨｚの４つの周波数において、５つのセグメントを持つことができる。代替的に、ＡＣブロックは、例えば、およそ２０ｋＨｚ、およそ１０ｋＨｚ、およそ２ｋＨｚ、および、およそ１ｋＨｚの４つの周波数において、４つのセグメントを持つことができる。代替的に、ＡＣブロックは、およそ１０ｋＨｚ、およそ２０ｋＨｚ、およそ１０ｋＨｚ、およそ２ｋＨｚ、および、およそ１ｋＨｚにおいて、４つの同時に印加される周波数を持つことができる。更に代替的に、ＡＣブロックは、所望の低振幅ＡＣ信号を同時に印加する多重周波数励起波形を有することができる。ＡＣ周波数は、順次印加される、または、結合されて、同時に印加され、フーリエ変換を介して分析

【００４４】

このＡＣブロックは、およそ５００ミリ秒からおよそ１．５秒、およそ６００ミリ秒からおよそ１．２５秒、およそ７００ミリ秒からおよそ１秒、または、およそ８００ミリ秒からおよそ９００ミリ秒の間印加されることができる代替的に、このＡＣブロックは、およそ５００ミリ秒、およそ６００ミリ秒、およそ７００ミリ秒、およそ８００ミリ秒、およそ９００ミリ秒、およそ１秒、およそ１．２５秒、または、およそ１．５秒間印加されることができる特に、ＡＣブロックは、およそ１００ミリ秒からおよそ３００ミリ秒の間、印加される。

【００４５】

当業者は、しかしながら、数、周波数、期間、そして、ＡＣセグメントの順序は、変化し得ることを理解する。

【００４６】

ＡＣ電流応答情報を、テスト・シーケンスの間のいつでも得ることができる。低い周波数におけるインピーダンス結果は、電気化学的なセルがＤＣ分極した後得られる場合、分析物濃度によって影響され得る。いくつかのインスタンスにおいて、一連のＡＣ電流応答測定を、テスト・シーケンスの初期に得られることができる。流体サンプルがバイオセンサに適用された直後にされた測定は、拡散、温度および、試薬可溶性によって、影響される。他のインスタンスにおいては、ＡＣ応答電流測定は、応答が安定し、最初の１秒の過渡応答を避けることができるように、十分なサンプルが印加されたあと、十分な時間において得ることができる。同様に、応答電流測定は、１つ以上の周波数において、行うことができる。それらの容量的な特性のために、周波数オクターブまたはディケードにより分離された複数のＡＣ測定は、異なる感度またはより簡単な操作を提供することができる。

【００４７】

電気化学的な測定方法における例示的なＡＣブロックに関するさらなる詳細が、例えば、米国特許第７，３３８，６３９号、第７，３９０，６６７号、第７，４０７，８１１号、第７，４１７，８１１号、第７，４５２，４５７号、第７，４８８，６０１号、第７，４９４，８１６号、第７，５９７，７９３号、第７，６３８，０３３号、第７，７５１，８６４号、第７，９７７，１１２号、第７，９８１，３６３号、第８，１４８，１６４号、第８，２９８，８２８号、第８，３７７，７０７号、および、第８，４２０，４０４号な

どの中で開示される。

【0048】

少なくとも1つのDCブロックに関して、それは、およそ0 mVと所定の正電位差との間で交流する定常的に印加される電位差、あるいは、従来のDC電気化学的な方法によって分析することができる他のよりゆっくり変化する電位差を含む。しかしながら、当業者は、応用電位差の範囲は、使用される分析物と試薬化学に依存して、異なることができ、また、異なることを理解する。

【0049】

このDCブロックは、例えば、およそ2パルスからおよそ10パルスまで、およそ3パルスからおよそ9パルスまで、およそ4パルスからおよそ8パルスまで、およそ5パルスからおよそ7パルスまで、または、およそ6つのパルスの複数のパルスを含むことができる。他のインスタンスにおいては、DCブロックは、およそ2つのパルス、およそ3パルス、およそ4パルス、およそ5パルス、およそ6パルス、およそ7パルス、およそ8パルス、およそ9パルス、または、およそ10のパルスを含むことができる。さらに他のインスタンスにおいて、DCブロックは、10以上のパルス、すなわち、およそ15のパルス、およそ20のパルス、または、およそ25のパルスを有することができる。ここに使われるように、「パルス(pulse)」は、少なくとも1つの励起および/または1つの回復期間を意味する。しかしながら、パルスの数は、典型的には、テスト・シーケンスに対して使用可能時間により制限される。より短い期間は、電極表面から更に深くしらべ、試薬の厚さと拡散モディファイアーに対する感度を増加する。

【0050】

DCブロックにおける各々のパルスの電位は、およそ0 mVから450 mV、およそ10 mVから425 mV、およそ15 mVから400 mV、およそ20 mVから375 mV、およそ25 mVから350 mV、およそ30 mVから325 mV、およそ35 mVから300 mV、およそ40 mVから275 mV、およそ45 mVから250 mV、およそ50 mVから225 mV、およそ75 mVから200 mV、およそ100 mVから175 mV、または、およそ125 mVからおよそ150 mVであることができる。他のインスタンスにおいては、DCブロックにおける各々のパルスの電位は、およそ1 mV、およそ10 mV、およそ15 mV、およそ20 mV、およそ25 mV、およそ30 mV、およそ35 mV、およそ40 mV、およそ45 mV、およそ50 mV、およそ60 mV、およそ70 mV、およそ80 mV、およそ90 mV、およそ100 mV、およそ110 mV、およそ120 mV、およそ130 mV、およそ140 mV、およそ150 mV、およそ160 mV、およそ170 mV、およそ180 mV、およそ190 mV、およそ200 mV、およそ210 mV、およそ220 mV、およそ230 mV、およそ240 mV、およそ250 mV、およそ260 mV、およそ270 mV、およそ280 mV、およそ290 mV、およそ300 mV、およそ310 mV、およそ320 mV、およそ330 mV、およそ340 mV、およそ350 mV、およそ360 mV、およそ370 mV、およそ380 mV、およそ390 mV、およそ400 mV、およそ410 mV、およそ420 mV、およそ430 mV、およそ440 mV、または、およそ450 mVであることができる。さらに他のインスタンスにおいて、DCブロックの各々のパルスの電位は、450 mVより高い、すなわち、およそ475 mV、およそ500 mV、およそ525 mV、およそ550 mV、およそ575 mV、およそ600 mV、およそ625 mV、およそ650 mV、およそ675 mV、およそ700 mV、およそ725 mV、または、およそ750 mVであることができる。さらに他のインスタンスにおいて、励起パルス電位は、およそ、+450 mVより大きく、より小さく、または、等しくなることができる。いくつかのインスタンスにおいては、そのパルスの1つ以上が、同じ電位を持つことができ、しかるに、他のインスタンスにおいて、各々のパルスは、他のパルスと異なった電位を持つ。

【0051】

上記したように、印加されたDC電位は、回復パルスを提供するために、励起パルスの間で、およそ0 mVに固定することができる。このように、それを、一般に、連続的励起波

形にする。これは、正のDCパルスの中で開放回路の使用を定める既知の技術からのテスト信号シーケンスと対照的である。それによって、正のパルスの間の電流を収集し分析することの可能性を排除する。

#### 【0052】

その数に関係なく、各々のDCパルスを、およそ50ミリ秒からおよそ500ミリ秒まで、およそ60ミリ秒からおよそ450ミリ秒まで、およそ70ミリ秒からおよそ400ミリ秒まで、およそ80ミリ秒からおよそ350ミリ秒まで、およそ90ミリ秒からおよそ300ミリ秒まで、およそ100ミリ秒からおよそ250ミリ秒まで、およそ150ミリ秒からおよそ200ミリ秒まで、または、およそ175ミリ秒の間、印加することができる。代替的に、各々のパルスは、およそ50ミリ秒、およそ60ミリ秒、およそ70ミリ秒、およそ80ミリ秒、およそ90ミリ秒、およそ100ミリ秒、およそ125ミリ秒、およそ150ミリ秒、およそ175ミリ秒、およそ200ミリ秒、およそ225ミリ秒、およそ250ミリ秒、およそ275ミリ秒、およそ300ミリ秒、およそ325ミリ秒、およそ350ミリ秒、およそ375ミリ秒、およそ400ミリ秒、およそ425ミリ秒、およそ450ミリ秒、およそ475ミリ秒、または、およそ500ミリ秒の間、印加することができる。特に、+450mVにおける各々のDCパルスは、およそ250ミリ秒印加されることができ、そして、0mVにおける各々のDCパルスは、およそ500ミリ秒間、印加されることができ、さらに、代替的に、各々のパルスは、およそ50ミリ秒より少ない間、または、500ミリ秒より多くの間印加されることができ、その期間は、十分に長くなければならない、または、充電電流を避けるのに十分に、ソフトな、始まりでなければならない。ともかく、パルス持続時間は、合理的な50/60Hzノイズ除去を可能にするのに十分長く適用されなければならないさらに、パルスの間の時間は、理想的には、電気化学的セルが放電し、そのプレ・パルス状態の近くに復帰するのを可能にするために、十分に長いものである。更にまた、動作電位は、メディエータおよび測定システムに依存する。この中の例は、NA派生酸化還元メディエータの原理実証を示す。

#### 【0053】

一般的に、各々のDCパルスの傾斜率は、ほとんど理想的なポテンシャル移行によって提供されるピーク電流と比較して、ピーク電流においておよそ50%あるいはそれ以上の縮小を提供するように選択される。いくつかのインスタンスにおいては、各々のパルスは、同じ傾斜率を持つことができる。他のインスタンスにおいて、いくつかのパルスは、同じ傾斜率を持つことができ、他のパルスは、異なる傾斜率を持つことができる。さらに他のインスタンスにおいて、各々のパルスは、それ自身の傾斜率を持つ。例えば、有効な傾斜率は、およそ5mV/ミリ秒からおよそ75mV/ミリ秒まで、または、およそ10mV/ミリ秒からおよそ50mV/ミリ秒まで、15mV/ミリ秒からおよそ25mV/ミリ秒、または、およそ20mV/ミリ秒であることができる。代替的に、その傾斜率は、およそ5mV/ミリ秒、およそ10mV/ミリ秒、およそ15mV/ミリ秒、およそ20mV/ミリ秒、およそ25mV/ミリ秒、およそ30mV/ミリ秒、およそ35mV/ミリ秒、およそ40mV/ミリ秒、およそ45mV/ミリ秒、およそ50mV/ミリ秒、およそ55mV/ミリ秒、およそ60mV/ミリ秒、およそ65mV/ミリ秒、およそ70mV/ミリ秒、または、およそ75mV/ミリ秒であることができる。特に、その傾斜率は、およそ40mV/ミリ秒からおよそ50mV/ミリ秒までであることができる。

#### 【0054】

ACブロックのように、当業者は、DCパルスの数、電位、期間、および、順序は、変化する得ることを理解する。

#### 【0055】

本願の方法において、ACおよび/またはDC応答電流情報を、およそ2,000/秒からおよそ200,000/秒において、およそ3,000/秒からおよそ190,000/秒において、およそ4,000/秒からおよそ180,000/秒において、およそ5,000/秒からおよそ170,000/秒において、およそ6,000/秒からおよそ160,000/秒において、およそ7,000/秒からおよそ150,000/秒にお

10

20

30

40

50

いて、およそ 8,000 / 秒からおよそ 140,000 / 秒において、およそ 9,000 / 秒からおよそ 130,000 / 秒において、およそ 10,000 / 秒からおよそ 120,000 / 秒において、およそ 15,000 / 秒からおよそ 110,000 / 秒において、およそ 20,000 / 秒からおよそ 100,000 / 秒において、およそ 30,000 / 秒からおよそ 90,000 / 秒において、およそ 40,000 / 秒からおよそ 80,000 / 秒において、およそ 50,000 / 秒からおよそ 70,000 / 秒において、または、およそ 60,000 / 秒において、得る（すなわち、測定または記録する）ことができる。いくつかのインスタンスにおいて、AC および / または DC 応答電流情報を、およそ 100 / 秒からおよそ 200 / 秒において、およそ 200 / 秒からおよそ 300 / 秒において、およそ 300 / 秒からおよそ 400 / 秒において、およそ 400 / 秒からおよそ 500 / 秒において、およそ 500 / 秒からおよそ 600 / 秒において、およそ 600 / 秒からおよそ 700 / 秒において、およそ 700 / 秒からおよそ 800 / 秒において、およそ 800 / 秒からおよそ 900 / 秒において、およそ 1,000 / 秒からおよそ 1,500 / 秒において、およそ 1,500 / 秒からおよそ 2,000 / 秒において、およそ 2,000 / 秒からおよそ 2,500 / 秒において、およそ 2,500 / 秒からおよそ 3,000 / 秒において、およそ 3,000 / 秒からおよそ 3,500 / 秒において、およそ 3,500 / 秒からおよそ 4,000 / 秒において、およそ 4,000 / 秒からおよそ 4,500 / 秒において、およそ 4,500 / 秒からおよそ 5,000 / 秒において、およそ 5,000 / 秒からおよそ 5,500 / 秒において、およそ 5,500 / 秒からおよそ 6,000 / 秒において、およそ 6,000 / 秒からおよそ 6,500 / 秒において、およそ 6,500 / 秒からおよそ 7,000 / 秒において、およそ 7,000 / 秒からおよそ 7,500 / 秒において、およそ 7,500 / 秒からおよそ 8,000 / 秒において、およそ 8,000 / 秒からおよそ 8,500 / 秒において、およそ 8,500 / 秒からおよそ 9,000 / 秒において、およそ 9,000 / 秒からおよそ 9,500 / 秒において、およそ 9,500 / 秒からおよそ 10,000 / 秒において、およそ 10,000 / 秒からおよそ 20,000 / 秒において、およそ 20,000 / 秒からおよそ 30,000 / 秒において、およそ 30,000 / 秒からおよそ 40,000 / 秒において、およそ 40,000 / 秒からおよそ 50,000 / 秒において、およそ 50,000 / 秒からおよそ 60,000 / 秒において、およそ 60,000 / 秒からおよそ 70,000 / 秒において、およそ 70,000 / 秒からおよそ 80,000 / 秒において、およそ 80,000 / 秒からおよそ 90,000 / 秒において、およそ 90,000 / 秒からおよそ 100,000 / 秒において、およそ 100,000 / 秒からおよそ 110,000 / 秒において、およそ 110,000 / 秒からおよそ 120,000 / 秒において、およそ 120,000 / 秒からおよそ 130,000 / 秒において、およそ 130,000 / 秒からおよそ 140,000 / 秒において、およそ 140,000 / 秒からおよそ 150,000 / 秒において、およそ 150,000 / 秒からおよそ 160,000 / 秒において、およそ 160,000 / 秒からおよそ 170,000 / 秒において、およそ 170,000 / 秒からおよそ 180,000 / 秒において、およそ 180,000 / 秒からおよそ 190,000 / 秒において、または、およそ 200,000 / 秒において、得ることができる。他のインスタンスにおいては、AC および / または DC 応答電流情報を、およそ 100 / 秒、およそ 200 / 秒、およそ 300 / 秒、およそ 400 / 秒、およそ 500 / 秒、およそ 600 / 秒、およそ 700 / 秒、およそ 800 / 秒、およそ 900 / 秒、およそ 1,000 / 秒、およそ 1,250 / 秒、およそ 1,500 / 秒、およそ 1,750 / 秒、およそ 2,000 / 秒、およそ 2,225 / 秒、およそ 2,500 / 秒、およそ 2,750 / 秒、およそ 3,000 / 秒、およそ 3,250 / 秒、およそ 3,500 / 秒、およそ 3,750 / 秒、およそ 4,000 / 秒、およそ 4,250 / 秒、およそ 4,500 / 秒、およそ 4,750 / 秒、およそ 5,000 / 秒、およそ 5,250 / sec、およそ 5,500 / 秒、およそ 5,750 / 秒、およそ 6,000 / 秒、およそ 6,250 / 秒、およそ 6,500 / 秒、およそ 7,000 / 秒、およそ 7,250 / 秒、およそ 7,500 / 秒、およそ 7,750 / 秒、およそ 8,000 / 秒、およそ 8,250 / 秒、およそ 8,

10

20

30

40

50

500 / 秒、およそ 8,750 / 秒、およそ 9,000 / 秒、およそ 9,250 / 秒、およそ 9,500 / 秒、およそ 9,750 / 秒、およそ 10,000 / 秒、およそ 15,000 / 秒、およそ 20,000 / 秒、およそ 25,000 / 秒、およそ 30,000 / 秒、およそ 35,000 / 秒、およそ 40,000 / 秒、およそ 45,000 / 秒、およそ 50,000 / 秒、およそ 55,000 / 秒、およそ 60,000 / 秒、およそ 65,000 / 秒、およそ 70,000 / 秒、およそ 75,000 / 秒、およそ 80,000 / 秒、およそ 85,000 / 秒、およそ 90,000 / 秒、およそ 95,000 / 秒、およそ 100,000 / 秒、およそ 105,000 / 秒、およそ 110,000 / 秒、およそ 115,000 / 秒、およそ 120,000 / 秒、およそ 125,000 / 秒、およそ 130,000 / 秒、およそ 135,000 / 秒、およそ 140,000 / 秒、およそ 145,000 / 秒、およそ 150,000 / 秒、およそ 155,000 / 秒、およそ 160,000 / 秒、およそ 165,000 / 秒、およそ 170,000 / 秒、およそ 175,000 / 秒、およそ 180,000 / 秒、およそ 185,000 / 秒、およそ 190,000 / 秒、およそ 195,000 / 秒、または、およそ 200,000 / 秒において、まで得ることができる。さらに他のインスタンスにおいては、AC および / または DC 応答電流情報を、200,000 / 秒より多くにおいて、得ることができる。

#### 【0056】

AC および / または DC 電流応答情報は、テスト・シーケンスから収集することができ、そして、AC および DC ブロックに対する電流応答を含む。いくつかのインスタンスにおいては、電流応答情報は、AC および DC 測定に対する単一共用信号経路を含むシステム設計を単純化するために DC および AC 測定に対する A/D サンプリング・レートにおいて収集することができる。共通デジタル・オーディオ・サンプリングレート範囲は、およそ 44.1 kHz からおよそ 192 kHz までを含む。しかし、それらに制限されるものではない。この範囲における A/D 変換器は、種々の商業的な半導体供給元からすぐに利用できる。

#### 【0057】

より詳細なテスト・シーケンスが、図 2 B の中で示される。ここで、この 1 つのトレースは、印加された DC 電位を図示し、他のトレースは、それぞれ、AC および DC 電流応答を図示する。この例において、印加された DC 電位は、回復パルスを提供するようにパルスの間で、0 mV に固定することができ、したがって、それを、一般に、連続的励起波形にする。これは、正の DC パルスの間で開放回路の使用を定める既知の技術からのテスト・シーケンスと対照的である。それによって、正のパルスの間の電流を収集し分析することの可能性を排除する。

#### 【0058】

ここに使われるように、「回復パルス」または「回復電位パルス」は、関心分析物（例えば、ブドウ糖）の電気化学反応が無くなり、それによって、システムが、別の正の DC 励起パルスとの後続する問合せの前に固定された出発点に戻るの可能にする十分に長い回復期の間印加されるゼロ電位パルスを意味する。

#### 【0059】

正の DC 励起パルスからの電流の減衰の形状として、ブドウ糖、Hct、そして、温度（ならびに他の SMBG ストリップ・プロセス）に関する情報を符号化すると、回復パルスの形状は、また、ユニークである。各々の DC 回復パルスは、負の電流レスポンスを複電流測定システムがどのように所定の参照状態に戻るかを記述する異なった、時間順序の情報を符号化する成長率で生成する。回復パルスの間の電流成長率は、単に近隣する正の DC 励起パルスと結びついた電流減衰の鏡像ではない。ブドウ糖反応が、ブドウ糖での電気化学反応を開始することができず、継続することができない電位の大きさを選択することによって無くなったからである。ここに開示される測定方法は、SMBG システムなどの分析物テスト・システムの正確さと性能を改善するために、回復電流応答によって符号化される Hct、温度、および、他の交絡変数に関連するユニークな情報コンテンツを利用する。

## 【0060】

下記の測定方法において、図2Bに図示されたものと同様のDCブロックが、血液サンプルの種々の濃度を分析するために使用された。実験的デザインが、ブドウ糖、Hct、および、温度レベルをシステムティックに変えるために使用された。この共変動データ・セットにおいて、目標ブドウ糖濃度は、40、120、200、350、および、500 mg/dLであり、Hct目標レベルは、10、24、42、56、および、70%であり、そして、目標温度は、それぞれ、6、12、24、32、および、44°Cであった。結果として生じたデータ・セットは、1966サンプル(観察)を含んでいた。このデータは、環境チャンパー、および、SMBGメーターを使用して収集され、そして、ストリップには、使用の前に、各々の目標温度に平衡するために十分な時間を与えられた。したがって、報告されたメーター温度は、ぴったりと、実際のチャンパー温度と一致した。ブドウ糖およびHctに対する基準値が、得られ、そして、独立した分析的測定を通して確認された。

10

## 【0061】

データは、部分的最小2乗(PLS)回帰を使用して分析された。これは、潜在的構造プロジェクトとも呼ぶことができる多変量技術である。PLS回帰は、ここで、X-変数と呼ばれる一群の例示的な(独立した)変数と、および、ここで、Y-変数と呼ばれる1つ以上の応答(依存している)変数との間での共分散を考慮する。多重線形回帰と違って、PLSは、1つの観察につき多くのX-変数が存在するとき、観察数より多くのX-変数が存在するとき、および/または、複数のX-変数が相関しているときに、使用することができる。簡単に説明すると、PLS手続きは、オリジナルのX-変数の線形組合せをである新規の変数またはファクタを形成し、そして、Y変数の予測値のためにそれらを使用する。これらのファクタは、また、Y-変数における変動と相関するX-マトリックスにおいて、最大変動性を記述するのに選択される。ここでPLS回帰は、Simca(登録商標)-P+ソフトウェア・パッケージ(Umetrics社、キネロン、ニュージャージー)を使用して実行された。PLSモデルは、X-変数としてDC電流値、および、応答、または、Y-変数として記録されたメーター温度を使用して構築された。1つのみのY-変数だけを有するPLSモデルは、しばしば、PLS1モデルと呼ばれる。すべてのX変数およびY変数は、独立して中心におかれ、分析の前にユニット偏差規格化された。

20

30

## 【0062】

第1のPLSモデル(PLS Model 1)は、フルの共変動データ・セット(すべてのブドウ糖、Hctと温度、1966の観察)を使用して構成された。最初の4つの正DC励起パルス、および、最初3つの回復パルスからの電流値からなる796 X-変数が存在した。そのPLS分析は、温度に変動性の( $R^2 Y$ として測定された)84.3%を記述することができた10の顕著なファクタを生み出した。Y-残余の標準偏差は、5.11°Cであり、そして、精度の測定として用いられるモデルの根二乗平均誤差予測(RMSE: root-mean-squared-error-of-estimate)は、5.12°Cであった。実際のY値、対、予測されたY値のプロットが、図4に示される。図4の右上における凡例において示されるように、目標ブドウ糖濃度によって、観測が色付けされる。

40

## 【0063】

全体的なモデル性能に対するそれらの個々の寄与に関してPLS Model 1において、最も顕著なX-変数は、VIP(variable influence on projection)と呼ばれている統計を使用して、識別された。正規化VIPスコアは、X-変数を比較する方法を提供し、モデルにおける重要性の順序で、それらをランク付けする。図5に図示されるように、最も高いVIPスコアを有するX-変数のほとんどが、回復パルスからのものであり、したがって、回復パルス電流が、温度モデリングにたいして、ユニークで役に立つ情報を含むことを示す。すべての1966の観察が、図5に示され、目標ブドウ糖レベルで色付けされる。

50



## 【 0 0 6 4 】

比較のために、第2のPLSモデル(PLSモデル2)が、フルの共変動データ・セットを使用して構築された。しかしながら、X - 変数は、最初の4つのDC正パルスだけからの316電流値から成るものであった。(PLSモデル1に含まれた)最初の3つの回復パルスは、第2のユニークな温度情報として、回復パルス電流応答において、意図的に省略された。PLSモデル2は、温度における変動性の80% ( $R^2 Y$ ) を記述することができた4つの顕著なファクタを生成する。Y - 残余の標準偏差は、5.77°Cであった、そして、そのモデルのRMSEEは、また、5.77°Cであった。PLSモデル1をモデル2と比較すると、RMSEEにおける11.3%の明白な改善が存在し、したがって、回復パルス電流からの情報が、正のDC励起パルス電流応答のみにおいて利用可能でないユニークな温度情報を追加することを確認する。

10

## 【 0 0 6 5 】

温度に対するPLモデルは、また、Hctレベルを変更するために補償するように設計された。それは、温度と共変動する。組み合わせ温度 - Hct効果は、モデル1の顕著な変数のVIPベース選択、または、2つのPLSモデルの間で観察されたRMSEEでの改善において、役割を担わなかったことを検証するために、温度のPLSモデルの第2の類似したセットは、減少したデータ・セットを使用して構築された。この減少したデータ・セットは、共変動データ・セットのサブセットであり、そして、すべてのブドウ糖からの394の観察の合計、および、温度レベル組合せを含んだものであった。しかし、標準ヘマトクリット・レベル(42%)のみにおけるものである。

20

## 【 0 0 6 6 】

このように、第3のPLSモデル(PLS Model 3)は、その減少したデータ・セットおよび796のX - 変数を使用して構築された。これは、最初の4つのDC正パルス、および、最初の3つの回復パルスからの電流値からなる。上記のように、共変量データから記録されたメーター温度は、Y - 変数として使用された。そのPLS分析は、9つの顕著なファクタを生成し、それは、温度における変動性の92.0% ( $R^2 Y$ ) を記述することができた。Y - 残余の標準偏差は、3.60°Cであり、そして、そのモデルのRMSEEは、3.64°Cであった。実際のY値、対、予測されたY値のプロットが、図6において示される。目標ブドウ糖濃度によって、観測が色付けされる。

30

## 【 0 0 6 7 】

PLモデル1と同様に、全体的なモデル性能へのそれらの個々の寄与に関してPLSモデル3における最も顕著なX - 変数は、VIP測定基準を使用して識別された。図7に図示されるように、最も高いVIPスコアを有するX - 変数のほとんどが、回復パルスからのものであり、再び、回復パルス電流は、モデリング温度に対するユニークで有用な情報を含むことを確認する。全394の観察が、図7の中に、示され、また、目標ブドウ糖レベルで色付けされる。減少したデータ・セットにおいて394の観察に対するDC電流応答は、目標ブドウ糖レベルで色付けされる。y軸は、nAにおける電流応答であり、x軸は、時間シリーズにおけるDC電流値の数であり、赤のハイライトされたそれらのDC電流は、最も高いVIPスコアを有するX - 変数に対応する。

40

## 【 0 0 6 8 】

比較のために、第4のPLSモデル(PLSモデル4)が、減少したデータ・セットを使用して構築された。しかしながら、PLモデル2のように、X - 変数は、最初の4つのDC正パルスだけからの316電流値から成るものであった。(PLSモデル3に含まれた)最初の3つの回復パルスは、ユニークな情報コンテンツを確認されるために、回復パルス電流応答において、意図的に省略された。モデル4に対するPLS分析は、8つの顕著なファクタを生成した。それは、温度における変動性の91% ( $R^2 Y$ ) を記述することができた。Y - 残余の標準偏差は、3.81°Cであり、そして、そのモデルのRMSEEは、4.02°Cであった。PLSモデル3とモデル4とを比較すると、RMSEEにおける9.5%の明白な改善が存在し、再び、回復パルス電流からの情報は、正のDC電流応答だけにおいて利用可能でないユニークな温度情報を追加することを確認する。

50

## 【0069】

ACおよびDC情報を組み合わせるSMBGアルゴリズムは、どのくらいの観察された温度補償が、AC情報だけからのものか、または、DC回復電流応答だけからのものかを解析するのが難しくすることが理解されるべきである。そのような方法で回復パルス電流情報の値を示すことは、独立したAC情報であった。しかしながら、それは、また、回復パルス電流応答からのX-変数が、AC情報が同時に利用可能であるならば、依然として、PLS温度モデルに有用でありと識別されたかどうかを評価するのに必要であると考えられた。したがって、追加的なPLSモデル、それは、AC情報を含んでいたものである、が、構築され、評価された。

## 【0070】

このように、そして、PLSモデル1にとの直接の比較のために、第5のPLSモデル(PLSモデル5)は、フルの共変動データ・セット(1966の観察)を使用して構築された。しかしながら、4つの異なるAC周波数における位相とアドミタンス測定からなる8つのAC変数が、796のX-変数に追加された。それは、第1の4つのDC正のパルス、および、最初の3つの回復パルスからの電流値から成る。上記のように、共変動データからの記録されたメーター温度は、Y-変数として使用された。そのPLS分析は、温度における変動性の95.3%( $R^2 Y$ )を記述することができた4つの顕著なファクタを生成する。Y-残余の標準偏差は、2.80°Cであった、そして、そのモデルのRMSEEは、2.81°Cであった。実際のY値(y軸)、対、予測されたY値(x軸)のプロットが、図8において示される。目標ブドウ糖濃度によって、観測が色付けされる。

## 【0071】

次に、VIP測定基準は、PLS5モデルにおいて、全体的なモデル性能へのそれらの個々の寄与に関して最上位のX-変数を識別するために、使用された。図9で示すように、最も高いVIPスコアを有するX-変数は、AC変数であり(第1のDC正のパルス応答の前に示される)、そして、回復パルスからのX-変数である。すべての1966の観察が、図9に示され、目標ブドウ糖レベルで色付けされる。x軸は、nAにおける電流応答であり、y軸は、時間シリーズにおけるDC電流値の数であり、赤でハイライトされたX-変数は、最も高いVIPスコアを持つ。

## 【0072】

PLSモデル5は、温度に対する最適結果が、DC回復パルス電流応答からの情報と結合されたAC情報を使用して得られたことを示す。回復パルス電流応答からの変数が、顕著なVIPスコアを有するので、これは、それらが、依然、温度に予測に対するユニークで価値ある情報を追加していることを確認する。ACデータは、Hctと温度とについての優れた情報を含んでいるので、最善の温度のPLS予測が、AC変数とDC回復パルス電流変数を結合することによって得られることは驚くことではない。

## 【0073】

前述の評価から作られることができるいくつかの顕著な観察が存在する。第1に、PLSモデル1、3からの顕著な変数の選択は、決定的に、回復パルス応答によって符号化された温度に関係するユニークな情報コンテンツが存在することを示す。第2に、PLSモデル3と4だけでなく、PLSモデル1と2との比較は、温度モデルにおいて回復パルス電流を含むことが、温度予測のRMSEEを改善することを示す。第3に、PLSモデルの2つのセットは、VIP選択変数とRMSEEにおいて観察された改善は、温度をモデル化する本当の能力から来ること、観測された関係は、Hctレベルを変更することによって、交絡されないことを示す。そして、最後に、AC情報による確認研究は、DC回復電流応答からのX-変数は、重要であり、そして、さらに、AC情報が存在するかときであっても、温度予測モデルにユニークな情報を追加することを示す。

## 【0074】

PLS回帰モデリングからの結果は、決定的に、サンプル温度の情報を含み、回復パルス応答によって符号化されるユニークな情報コンテンツが存在することを示した。適切なモデルの比較は、また、量的PLSモデルにおける回復パルス電流の包含は、温度を予測す

10

20

30

40

50

る能力を向上させることを確認した。PLS分析は、改善は、具体的には、温度をモデル化する拡張能力に基づいていることを示すように、および、結果は、変化するHctレベルなどの他の共変動しているパラメータによって交絡しないことを検証するように構築される。PLSモデルのサマリが、下の表に提供される。

【0075】

【表1】

PLSモデル概要

モデル	予測器	Y	データ
PLSモデル1	正および負DC	メーター温度	フル共変量
PLSモデル2	正DC	メーター温度	フル共変量
PLSモデル3	正および負DC	メーター温度	ノミナルHct
PLSモデル4	正DC	メーター温度	ノミナルHct
PLSモデル5	正および負DC、 ならびにAC	メーター温度	フル共変量

10

【0076】

特許、特許出願、特許出願の出版物のすべて、および、他のここに引用した出版物は、ここに、参照により、まるで完全に述べられたように組み込まれる。

20

【0077】

本願発明の概念は、現在、最も实际的であると考えられること、および、好適な実施形態と関連して記述された。しかしながら、本願発明の概念は、説明するために提示されたものであり、開示された実施形態に限定することを意図するものではない。したがって、当業者は、本願発明の概念は、添付の請求項に記載したように本願発明の概念の要旨および範囲の中のすべての修正と代替的な構成を包含することを意図するものであることを理解する。番号づけされた実施形態が、以下に記述される。

1. 流体サンプルにおける分析物を電気化学的に測定する間に、温度を補償する方法であって、該方法は、

電気的テスト・シーケンスを電気化学的バイオセンサに印加するステップであって、該バイオセンサは、電極システムと、該電極システムとの電気通信している試薬と、前記試薬とコンタクトする流体における前記流体サンプルが前記試薬を有する前記テスト要素に提供された流体サンプルにコンタクトするように構成されるレセプタクルと、を備え、前記テスト・シーケンスは、少なくとも1つの励起電圧パルス、および、少なくとも1つの回復電位パルスのシーケンスを有する少なくとも1つの直流(DC)ブロックを備え、前記電極システムの閉路状態が、前記DCブロックの間維持される、ステップと、

30

前記DCブロックからの電流応答情報に基づいて、前記分析物濃度を決定するステップであって、前記少なくとも1つの回復電位パルスからの情報が、部分的最小2乗(PLS)回帰モデルに基づいて前記分析物濃度に対する温度影響を補償するのに用いられる、ステップと、

40

のステップを含む、方法。

2. 前記少なくとも1つの励起電圧パルスは、およそ+450mVであり、前記少なくとも1つの回復電圧パルスは、およそ0mVであり、各々のパルスは、およそ50ミリ秒からおよそ500ミリ秒までである、実施形態1の方法。

3. 前記少なくとも1つの励起電圧パルスに対する、および、前記少なくとも1つの回復電圧パルスに対する電流応答情報を測定するステップと、前記励起電流応答および前記回復電流応答から前記分析物濃度を決定するステップとを更に含む実施形態1の方法。

4. 前記テスト・シーケンスは、少なくとも2つの異なる周波数の低振幅信号の交流(AC)ブロックを更に備える、実施形態1の方法。

5. ACブロックが、前記少なくとも1つのDCブロックの前に、前記少なくとも1つ

50

のDCブロックの後に、または、前記少なくとも1つのDCブロックの中で散らばって印加される、実施形態1の方法。

6. 前記PLS回帰モデルは、ヘマトクリット、温度、および、分析物濃度を含む共変動データ・セットに基づく、実施形態1の方法。

7. 前記PLS回帰モデルは、温度、および、分析物濃度を含む共変動データ・セットに基づく、実施形態1の方法。

8. 前記周波数は、およそ10kHz、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、および、およそ1kHzであり、各々が、およそ0.5秒からおよそ1.5秒の間、印加される、実施形態4の方法。

9. 緩和パルスへの電氣的応答の前記情報は、励起パルスへの電氣的応答の情報には発見されないユニークな情報を含む、実施形態1の方法。

10. 前記分析物濃度は、ブドウ糖濃度である、実施形態1の方法。

11. 実施形態1ないし10のいずれか1つの実施形態の方法を実行するように構成された、分析物濃度測定デバイス。

12. 前記デバイスは、血糖値メーターである、実施形態11のデバイス。

13. 実施形態1ないし10のいずれか1つの実施形態の方法を実行するように構成された、分析物濃度を決定するシステム。

14. 前記システムは、自己モニタリング血糖(SMBG)システムである、実施形態13のシステム。

10

【図1】

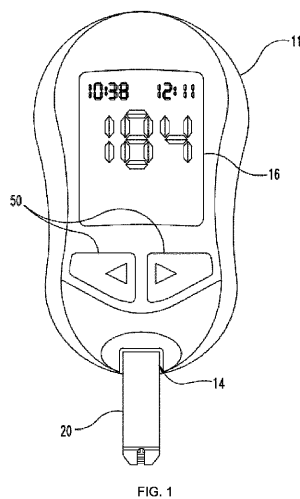


FIG. 1

【図2A】

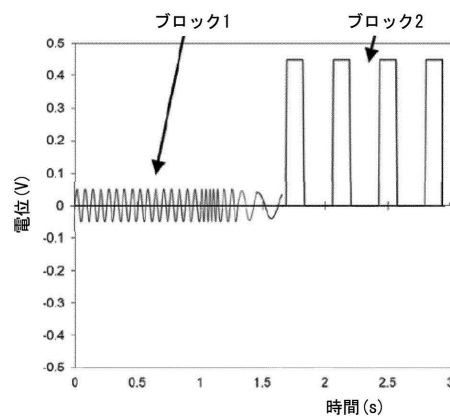


FIG. 2A

【図 2 B】

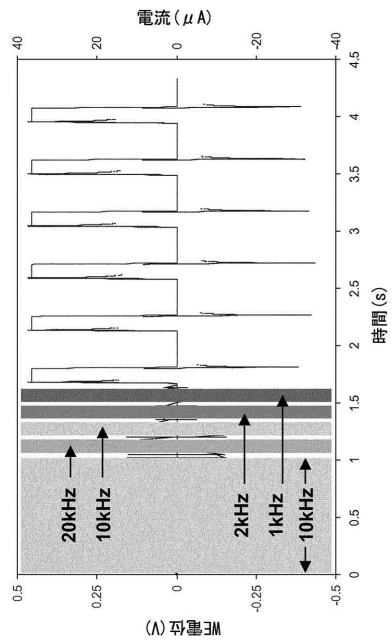


FIG. 2B

【図 3】

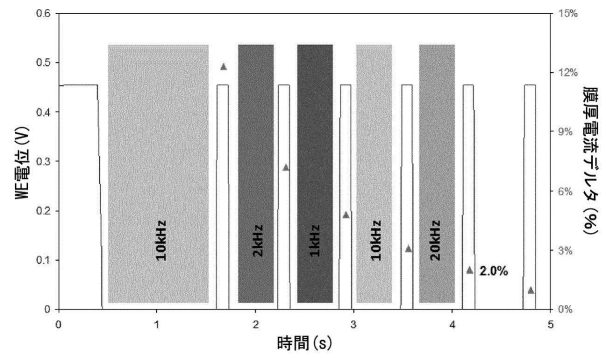


FIG. 3

【図 4】

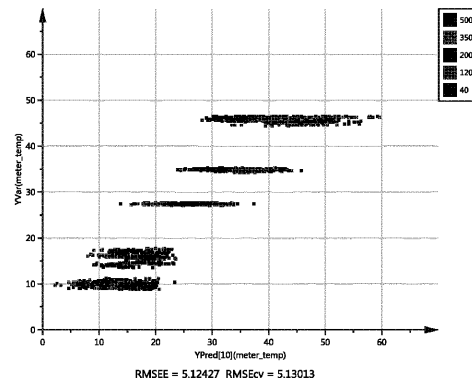


FIG. 4

【図 5】

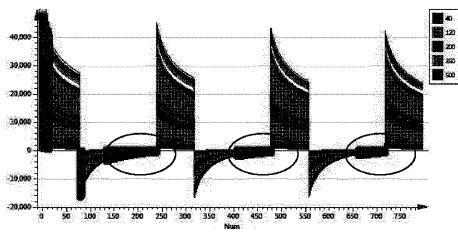


FIG. 5

【図 7】

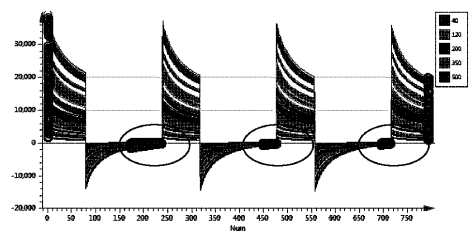


FIG. 7

【図 6】

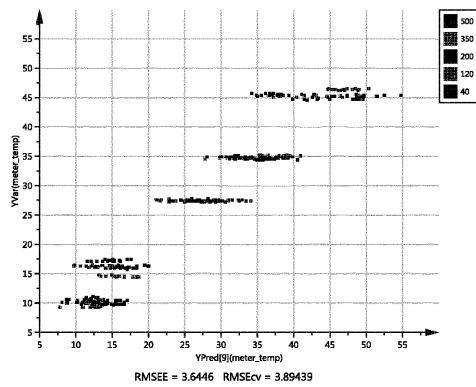


FIG. 6

【図 8】

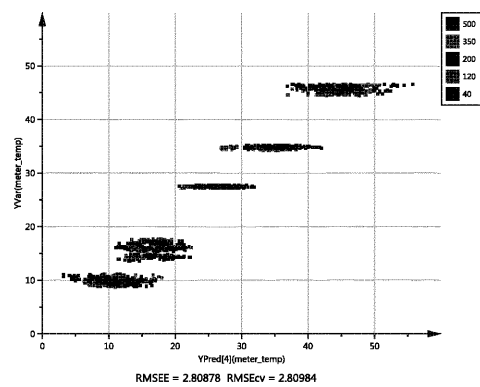


FIG. 8

【図 9】

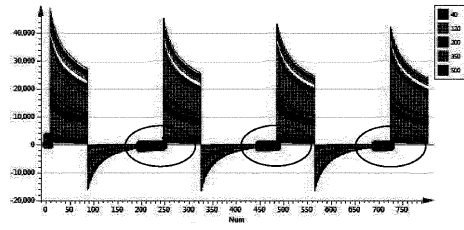


FIG. 9

---

フロントページの続き

(72)発明者 スコット イー．カーペンター  
アメリカ合衆国，インディアナ 46064，ペンドルトン，ウエスト ステート ロード 38  
6915

審査官 黒田 浩一

(56)参考文献 特開2007-147638(JP,A)  
特表2006-522923(JP,A)  
特表2002-514452(JP,A)  
国際公開第2012/084194(WO,A1)  
米国特許出願公開第2011/0162978(US,A1)  
米国特許出願公開第2014/0027312(US,A1)  
欧州特許出願公開第01467206(EP,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)  
G01N 27/26-27/49