

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6096655号  
(P6096655)

(45) 発行日 平成29年3月15日(2017.3.15)

(24) 登録日 平成29年2月24日(2017.2.24)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>GO1N 27/26</b>	<b>(2006.01)</b>	GO1N 27/26	3 7 1 A
<b>GO1N 21/77</b>	<b>(2006.01)</b>	GO1N 27/26	3 7 1 B
<b>GO1N 27/416</b>	<b>(2006.01)</b>	GO1N 21/77	B
		GO1N 27/416	3 3 6 C
		GO1N 27/416	3 3 8

請求項の数 17 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-501366 (P2013-501366)
(86) (22) 出願日	平成23年3月22日 (2011.3.22)
(65) 公表番号	特表2013-522647 (P2013-522647A)
(43) 公表日	平成25年6月13日 (2013.6.13)
(86) 國際出願番号	PCT/US2011/029318
(87) 國際公開番号	W02011/119533
(87) 國際公開日	平成23年9月29日 (2011.9.29)
審査請求日	平成26年2月18日 (2014.2.18)
審判番号	不服2015-21670 (P2015-21670/J1)
審判請求日	平成27年12月7日 (2015.12.7)
(31) 優先権主張番号	61/316,174
(32) 優先日	平成22年3月22日 (2010.3.22)
(33) 優先権主張國	米国(US)

(73) 特許権者	507021757 バイエル・ヘルスケア・エルエルシー Bayer HealthCare LLC アメリカ合衆国、ニュージャージー 07 981-0915、ホイッパー、バイエル・ブルバード100
(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(74) 代理人	100101373 弁理士 竹内 茂雄
(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】バイオセンサのための残差補正

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

試料中の被分析物濃度を決定するための方法であって、  
試料中の被分析物の濃度および入力信号に応答する出力信号を発生させ、ここで出力信号は、複数の誤差原因に由来し、全誤差の一因となる誤差を含むステップと、  
補正された出力信号を決定するために、一次補正関数および第1の残差補正関数により出力信号を補正し、ここで一次補正関数は、被分析物分析からまたは被分析物に応答する出力信号とは無関係の供給源から直接的または間接的に抽出された誤差パラメータ値を使用して決定されるインデックス関数の形態であり、ここで一次補正関数は全誤差の少なくとも50%である出力信号中の一次誤差を補正するためのものであり、温度誤差またはヘマトクリット誤差の少なくとも1つを補正し、ここで温度誤差およびヘマトクリット誤差は、試料中の被分析物濃度の決定のために制御環境において予め決定され、ここで、第1の残差補正関数は誤差が確率的になるまで出力信号中の残りの誤差を補正するためのものであり、残りの誤差は、試料中の被分析物濃度の決定のために非制御環境のユーザー自己テストにより導入される動作状況誤差であるステップと、  
補正された出力信号を提供し、ここで一次誤差および残りの誤差が、それぞれ一次補正関数および第1の残差補正関数により補正されているステップと、および

補正された出力信号から試料中の被分析物濃度を決定し、全誤差が減少し一次誤差と残りの誤差が除かれているステップと  
を含む方法。

10

20

**【請求項 2】**

一次補正関数が複合インデックス関数を含み、複合インデックス関数が、少なくとも1つの重み係数により改変される項の少なくとも1つの組み合わせを含み、項の組み合わせが：

ヘマトクリット誤差パラメータを有する少なくとも1つの項と、  
温度誤差パラメータを有する少なくとも1つの項と  
を含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

複合インデックス関数が第1の項および第2の項を含み、第1および第2の項がそれぞれ、複合インデックス関数項重み係数により改変され、第1および第2の項がそれぞれ誤差パラメータを含み、誤差パラメータが出力信号からの中間信号値および出力信号と無関係の供給源からの値から独立に選択される、請求項2に記載の方法。 10

**【請求項 4】**

一次補正関数によって提供される補正に応答する第1の重み係数を用いて、第1の残差補正関数により提供された補正を調整するステップをさらに含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 5】**

補正された出力信号を決定するために、第2の残差補正関数により出力信号を補正し、ここで第2の残差補正関数は第1の残差補正関数の適用後に残る残余誤差をさらに低減するためのものであるステップと、 20

第1の残差補正関数によって提供される補正に応答する第2の重み係数を用いて、第2の残差補正関数によって提供される補正を調整するステップと  
をさらに含む、請求項4に記載の方法。

**【請求項 6】**

第1の残差補正関数が、出力信号中の全誤差の少なくとも5%を補正する、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。 25

**【請求項 7】**

第1の残差補正関数決定方法が、  
第1の残差補正関数中の潜在的な項として複数の誤差パラメータを選択し、誤差パラメータは出力信号中の1以上の誤差に応答する任意の値であるステップと、 30

潜在的な項に関する第1の除外値を決定するステップと、  
潜在的な項に関する第1の除外値に応答する除外テストを適用するステップと、  
第1の残差補正関数からの除外のための1または複数の潜在的な項を同定するステップと、

第1の残差補正関数から1または複数の同定された潜在的な項を除外するステップと  
を含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。 35

**【請求項 8】**

出力信号を発生させる前に、テストセンサに試料が2回以上充填されたかどうかを決定するステップと、

テストセンサが2回以上充填された場合、異なる第1の残差補正関数から補正された出力信号を決定するステップと 40

をさらに含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 9】**

試料が全血試料であり、被分析物がグルコースであり、補正された出力信号からの試料中の被分析物濃度の決定が、全血試料が30%～55%のヘマトクリットレベルを有する場合、全血中のヘマトクリット感度に相当する相関プロットの勾配を±0.4以下に減少させる、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。 45

**【請求項 10】**

被分析物濃度が、少なくとも40のユーザー自己テストによるテストケース試料から決定され、 50

決定された被分析物濃度の少なくとも 85 % が  $\pm 10\%$  バイアス率限界内にあるか、または

決定された被分析物濃度の少なくとも 60 % が  $\pm 5\%$  バイアス率限界内にある、  
請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 1】**

被分析物濃度が、2 ~ 45 のテストセンサロットに由来するテストセンサを用いて、少なくとも 5,000 のユーザー自己テストまたは医療専門家によるテストケース試料から決定され、

決定された被分析物濃度が 5 未満の平均バイアス率標準偏差値を有するか、または

決定された被分析物濃度の少なくとも 90 % が  $\pm 10\%$  バイアス率内にあるか、または

決定された被分析物濃度が  $\pm 12\%$  以内の平均バイアス率幅を有する、

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 2】**

試料中の被分析物濃度を決定するためのバイオセンサシステムであって、

テストセンサにより形成された容器と電気的通信状態にある試料インターフェースを有するテストセンサと、

信号発生器を介してセンサインターフェースに接続されたプロセッサを有する測定装置であって、センサインターフェースが試料インターフェースと電気的通信状態にあり、プロセッサが記憶媒体と電気的通信状態にある、測定装置と  
を含み、

プロセッサが、シグナル発生器に対して電気入力信号をセンサインターフェースに印加するように指示し、

プロセッサが、センサインターフェースから入力信号および試料中の被分析物の濃度に応答する出力信号を決定し、

プロセッサが、一次補正関数を用いて出力信号中の全誤差の少なくとも 50 % を補正し、ここで一次補正関数は、温度誤差またはヘマトクリット誤差の少なくとも 1 つを補正し、被分析物分析からまたは被分析物に応答する出力信号とは無関係の供給源から直接的または間接的に抽出された誤差パラメータ値を使用して決定されるインデックス関数の形態であり、ここで温度誤差およびヘマトクリット誤差は、試料中の被分析物濃度を決定する前に制御環境において予め決定され、

プロセッサが、第 1 の残差補正関数を用いて出力信号中の残りの誤差の少なくとも 5 % を補正し、ここで第 1 の残差補正関数は誤差が確率的になるまで出力信号中の全誤差の残りの誤差を補正するためのものであり、残りの誤差は、試料中の被分析物濃度の決定の前に非制御環境のユーザー自己テストにより導入される動作状況誤差であり、

プロセッサが、補正された出力信号を決定し、および

プロセッサが、補正された出力信号から試料中の被分析物濃度を決定する、前記バイオセンサシステム。

**【請求項 1 3】**

測定装置が携帯型である、請求項 1 2 に記載のシステム。

**【請求項 1 4】**

プロセッサが温度およびヘマトクリット値を一次補正関数に供給し、

一次補正関数が記憶媒体中に保存される、

請求項 1 2 または 1 3 に記載のシステム。

**【請求項 1 5】**

プロセッサが、一次補正関数によって提供される補正に応答する第 1 の重み係数を用いて、第 1 の残差補正関数によって提供される補正を調整する、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のシステム。

**【請求項 1 6】**

プロセッサがさらに、記憶媒体中に保存された第 2 の残差補正関数に応答する出力信号から補正された出力信号を決定し、ここでプロセッサが、第 1 の残差補正関数によって提  
50

供された補正に応答する第2の重み係数を用いて、第2の残差補正関数によって提供される補正を調整する、請求項15に記載のシステム。

【請求項17】

第1の残差補正関数中の潜在的な項として複数の誤差パラメータを選択し、誤差パラメータは出力信号中の1以上の誤差に応答する任意の値であるステップと、

潜在的な項に関する第1の除外値を決定するステップと、

潜在的な項に関する第1の除外値に応答する除外テストを適用するステップと、

第1の残差補正関数からの除外のための1または複数の潜在的な項を同定するステップと、

第1の残差補正関数から1または複数の同定された潜在的な項を除外するステップとを含む方法により、第1の残差補正関数を決定する、請求項12～16のいずれか一項に記載のシステム。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の参照

[001]本出願は、参照によりその全体が本明細書に組入れられる2010年3月22日に出願された「Residual Compensation Including Underfill」という名称の米国仮特許出願第61/316,174号の利益を主張する。 20

【背景技術】

【0002】

[002]バイオセンサシステムは、全血、血清、血漿、尿、唾液、間質液または細胞内液などの生物学的流体試料の分析を提供する。典型的には、前記システムは、テストセンサ中に存在する試料を分析する測定装置を含む。試料は通常、液体形態にあり、生物学的流体であることに加えて、抽出液、希釈物、濾過物、または再構成された沈降物などの生物学的流体の派生物であってもよい。バイオセンサシステムにより実施される分析は、生物学的流体中のアルコール、グルコース、尿酸、ラクテート、コレステロール、ビリルビン、遊離脂肪酸、トリグリセリド、タンパク質、ケトン、フェニルアラニンまたは酵素などの1または複数の被分析物の存在および/または濃度を決定する。この分析は、生理学的異常の診断および処置において有用であり得る。例えば、糖尿病の個体はバイオセンサシステムを用いて、食事および/または投薬の調整のために全血中のグルコースレベルを決定することができる。 30

【0003】

[003]バイオセンサシステムは、1または複数の被分析物を分析するために設計してもよく、様々な容量の生物学的流体を用いてもよい。いくつかのシステムが、一滴の全血、例えば、容量で0.25～1.5マイクロリットル(μL)を分析することができる。卓上型、携帯型などの測定装置を用いてバイオセンサシステムを実現することができる。携帯型測定装置は、手持ち式であってよく、試料中の1または複数の被分析物の同定および/または定量を可能にしてもよい。携帯型測定システムの例としては、Bayer HealthCare, Tarrytown, New YorkのElite(登録商標)メーターが挙げられるが、卓上型測定システムの例としては、CH Instruments, Austin, Texasから入手可能なElectrochemical Workstationが挙げられる。 40

【0004】

[004]バイオセンサシステムは、生物学的流体を分析するために光学的および/または電気化学的方法を用いることができる。いくつかの光学システムにおいては、被分析物濃度は、被分析物または被分析物と反応する化学的インジケータから形成される反応物もししくは生成物などの光同定可能種と相互作用したか、またはそれにより吸収された光を測定することにより決定される。他の光学システムにおいては、化学的インジケータは、励起 50

ビームを照射した場合、被分析物に応答して蛍光を発するか、または光を放射する。この光を、電流または電位などの電気的出力信号に変換し、同様に電気化学的システムからの出力信号に処理することができる。いずれの光学システムにおいても、システムは光を測定し、それを試料の被分析物濃度と相関させる。

#### 【0005】

[005]光吸収型光学システムにおいては、化学的インジケータは光を吸収する反応生成物を生成する。ジアホラーゼなどの酵素と共にテトラゾリウムなどの化学的インジケータを用いることができる。テトラゾリウムは通常、被分析物のレドックス反応に応答してボルマザン（クロマゲン）を形成する。光源からの入射入力ビームは試料を指向する。光源はレーザー、発光ダイオードなどであってもよい。入射ビームは、反応生成物による吸収のために選択された波長を有してもよい。入射ビームが試料を通過する時に、反応生成物は入射ビームの一部を吸収し、かくして、入射ビームの強度を減衰または低減させる。入射ビームは、試料から検出器に向かって反射して戻るか、または伝達され得る。検出器は減衰した入射ビーム（出力信号）を収集し、測定する。反応生成物により減衰された光の量は、試料中の被分析物濃度を示すものである。

#### 【0006】

[006]光発生型光学システムにおいては、化学検出器は被分析物のレドックス反応に応答して蛍光を発するか、または発光する。検出器は発生した光（出力信号）を収集し、測定する。化学的インジケータにより発生した光の量は、試料中の被分析物濃度を示すものである。

10

#### 【0007】

[007]電気化学的バイオセンサシステムにおいては、被分析物濃度は、入力信号が試料に印加された場合に、被分析物または被分析物に応答する種の酸化／還元またはレドックス反応により発生した電気信号から決定される。入力信号は電位または電流であってもよく、定数、変数、またはAC信号をDC信号オフセットで印加した場合などにはその組合せであってもよい。入力信号は単一パルスとして、または複数のパルス、シーケンス、もしくはサイクルで印加することができる。酵素または同様の種を試料に添加して、レドックス反応中の第1の種から第2の種への電子移動を促進することができる。この酵素または同様の種は单一の被分析物と反応し、かくして、発生した出力信号の一部に対する特異性を提供することができる。メディエータを用いて、酵素の酸化状態を維持する、および／または被分析物から電極への電子移動を援助することができる。

20

#### 【0008】

[008]電気化学的バイオセンサシステムは通常、テストセンサの導電体と接続する電気接点を有する測定装置を含む。導電体は、固体金属、金属ペースト、導電性カーボン、導電性カーボンペースト、導電性ポリマーなどの導電材料から作製することができる。導電体は典型的には、試料容器中に延伸する作用電極、対電極、参照電極、および／またはその他の電極に接続する。1または複数の導電体が、試料容器中に延伸して、電極によっては提供されない機能性を提供することもできる。

30

#### 【0009】

[009]測定装置は、電気接点を介して入力信号をテストセンサの導電体に印加する。導電体は電極を介して入力信号を試料容器中に存在する試料中に伝達する。被分析物のレドックス反応は、入力信号に応答して電気出力信号を発生させる。テストセンサからの電気出力信号は、電流（アンペロメトリーもしくはボルタンメトリーにより発生する）、電位（電位差測定法／電流測定法により発生する）、または蓄積電荷（電量分析により発生する）であってもよい。測定装置は、出力信号を測定し、それを試料中の1または複数の被分析物の存在および／または濃度と相関させる処理能力を有してもよい。

40

#### 【0010】

[0010]電量分析においては、電位を試料に印加して、被分析物を完全に酸化または還元する。電量分析を用いるバイオセンサシステムは、米国特許第6,120,676号に記載されている。アンペロメトリーにおいては、定電位（電圧）の電気信号をテストセンサ

50

の導電体に印加するが、測定される出力信号は電流である。アンペロメトリーを用いるバイオセンサシステムは、米国特許第5,620,579号；同第5,653,863号；同第6,153,069号；および同第6,413,411号に記載されている。ボルタンメトリーにおいては、変動する電位の電気信号を生物学的流体の試料に印加するが、測定される出力は電流である。ゲート化アンペロメトリーおよびゲート化ボルタンメトリーにおいては、それぞれ、WO2007/013915およびWO2007/040913に記載のようにパルス入力が用いられる。

#### 【0011】

[0011]多くのバイオセンサシステムにおいては、テストセンサは生体の外部、内部、または部分的に内部での使用のために適合させることができる。生体の外部で用いられる場合、生物学的流体の試料をテストセンサ中の試料容器に導入することができる。テストセンサを、分析のための試料の導入の前、後、またはその間に測定装置に入れることができる。生体の内部または部分的に内部の場合、テストセンサを試料中に継続的に浸すか、または試料をテストセンサに断続的に導入することができる。テストセンサは、一定容量の試料を一部隔離するか、または試料に対して開放されている容器を含んでもよい。開放されている場合、テストセンサは生物学的流体と接触して配置された纖維または他の構造の形態を取ってもよい。同様に、試料は、分析のため、例えば、連続的モニタリングのためにはテストセンサを通じて連続的に流動するか、または例えば、断続的モニタリングのためには遮断されてもよい。

#### 【0012】

[0012]バイオセンサシステムの測定性能は、正確度に関して定義され、これは確率的および系統的誤差成分の組み合わせた効果を反映する。系統的誤差、または真度は、バイオセンサシステムから決定された平均値と、生物学的流体の被分析物濃度に関する1または複数の許容される参照値との差異である。真度は、平均バイアスに関して表すことができ、より大きい平均バイアス値はより低い真度を表し、それによって、低い正確度の一因となる。精密度は、平均に関する複数の被分析物指示値間の一致の近さである。分析における1または複数の誤差は、バイオセンサシステムにより決定される被分析物濃度のバイアスおよび/または不正確度の一因となる。したがって、バイオセンサシステムの分析誤差の減少は、正確度の増加およびかくして、測定性能の改善をもたらす。

#### 【0013】

[0013]バイアスは、「絶対バイアス」または「バイアス率」に関して表すことができる。絶対バイアスは、mg/dLなどの測定単位で表すことができるが、バイアス率は100mg/dLに対する絶対バイアス値の百分率または試料の参考被分析物濃度として表すことができる。100mg/dL未満のグルコース濃度について、バイアス率は(100mg/dLに対する絶対バイアス) \* 100と定義される。100mg/dL以上のグルコース濃度については、バイアス率は参考被分析物濃度に対する絶対バイアス \* 100と定義される。全血試料中の被分析物グルコースに関する許容される参照値を、YSI INC., Yellow Springs, Ohioから入手可能なYSI 2300 STAT PLUS(商標)などの参考機器を用いて取得することができる。その他の参考機器およびバイアス率を決定するための方法を、他の被分析物のために用いることができる。

#### 【0014】

[0014]ヘマトクリットバイアスとは、参考機器を用いて得られた参考グルコース濃度と、様々なヘマトクリットレベルを含有する試料についてバイオセンサシステムから得られた実験的グルコース指示値との平均差異(系統的誤差)を指す。参考値と前記システムから得られた値との差異は、特定の全血試料間のヘマトクリットレベルの変化によって生じ、以下の式： $\% \text{Hct-Bias} = 100\% \times (G_m - G_{ref}) / G_{ref}$ (式中、 $G_m$ は特定のヘマトクリットレベルでの決定されたグルコース濃度であり、 $G_{ref}$ は参考ヘマトクリットレベルでの参考グルコース濃度である)によって百分率として一般に表すことができる。 $\% \text{Hct-Bias}$ の絶対値が大きいほど、試料のヘマトクリットレ

10

20

30

40

50

ペル（% Hct、赤血球体積／試料体積の百分率として表される）は決定されたグルコース濃度の正確度をより低下させる。

#### 【0015】

[0015] 例えば、同一のグルコース濃度を含有するが、20、40、および60%のヘマトクリットレベルを有する全血試料を分析する場合、1セットの較正定数（例えば、全血試料を含有する40%のヘマトクリットの勾配および切片）に基づいて、システムによって3つの異なるグルコース濃度が報告される。かくして、全血グルコース濃度が同じであるとしても、システムは20%ヘマトクリットの試料が40%ヘマトクリットの試料よりも多くのグルコースを含有し、60%ヘマトクリットの試料が40%ヘマトクリットの試料よりも少ないグルコースを含有すると報告する。「ヘマトクリット感度」は、試料のヘマトクリットレベルの変化が分析のためのバイアス値に影響する程度の表現である。ヘマトクリット感度は、%ヘマトクリットあたりのバイアス率の数値、かくして、%Hctあたりのバイアス／%バイアスと定義することができる。10

#### 【0016】

[0016] バイオセンサシステムは、複数の誤差原因に由来する誤差を含む生物学的流体の分析中に出力信号を提供することができる。これらの誤差原因は、全誤差の一因となり、1もしくは複数の部分または全体の出力信号が、試料の被分析物濃度に応答しないか、または不適切に応答する場合などの、異常な出力信号に反映され得る。

#### 【0017】

[0017] これらの誤差は、試料の物理的特性、試料の環境的側面、システムの動作状況、テストセンサのロット間の製造変動などの1または複数の寄与因子に由来するものであつてよい。試料の物理的特性としては、ヘマトクリット（赤血球）濃度、脂質およびタンパク質などの干渉物質などが挙げられる。干渉物質としては、アスコルビン酸、尿酸、アセトアミノフェンなどが挙げられる。試料の環境的側面としては、温度などが挙げられる。システムの動作状況としては、試料のサイズが十分に大きくなない場合の過少充填状態、試料のゆっくりとした充填、テストセンサにおける試料と1または複数の電極との断続的電気的接触、被分析物と相互作用する試薬の事前分解などが挙げられる。テストセンサのロット間の製造変動としては、試薬の量および／または活性の変化、電極の面積および／または間隔の変化、導電体および電極の導電率の変化などが挙げられる。テストセンサのロットは、好ましくはロット間の製造変動が実質的に減少または消失する単一の製造運転で作製される。製造変動はまた、試薬の活性が、テストセンサが製造された時間と、それが分析のために用いられる時との間に変化または分解する時に導入され得る。分析における誤差を引き起こす他の寄与因子または寄与因子の組合せが存在し得る。2030

#### 【0018】

[0018] バイアス率限界、バイアス率標準偏差、平均バイアス率標準偏差、平均バイアス率幅、およびヘマトクリット感度は、バイオセンサシステムの測定性能を表すための独立した方法である。さらなる方法を用いて、バイオセンサシステムの測定性能を表すことができる。

#### 【0019】

[0019] バイアス率限界は、参照被分析物濃度に関するバイオセンサシステムの正確度を表すものであるが、バイアス率標準偏差および平均バイアス率標準偏差は、それぞれ、試料の物理的特性、試料の環境的側面、およびシステムの動作状況から生じる誤差について、単一または複数の製造ロットの複数のテストセンサ間で達成された精密度を反映する。平均バイアス率幅（2つ以上のテストセンサロットの平均バイアス率の平均からの單一口ロットの平均バイアス率の距離）は、ロット間の製造変動を考慮した同じ被分析物濃度に関する2つ以上のテストセンサロットのテストセンサから決定された被分析物濃度の近さを反映する。40

#### 【0020】

[0020] 選択されたバイアス率境界の「バイアス率限界」内にある被分析物の%は、参照濃度に近い決定された被分析物濃度の%を示す。かくして、限界は、決定された被分析物50

濃度が参照濃度にどれぐらい近いかを定義する。例えば、 $\pm 10\%$ のバイアス率限界内にある100の実施された分析のうちの95(95%)は、 $\pm 10\%$ のバイアス率限界内にある100の実施された分析のうちの80(80%)よりも正確な結果である。かくして、選択されたバイアス率限界内にある分析の百分率の増加は、バイオセンサシステムの測定性能の増加を表す。

#### 【0021】

[0021] 単一ロットに由来するテストセンサを用いて複数の分析から決定されたバイアス率について平均を決定して、複数の分析に関する「平均バイアス率」を提供することができる。100～140個のテストセンサなどのロットのサブセットを用いることにより、単一ロットのテストセンサについて平均バイアス率を決定して、複数の血液試料を分析することができる。単一ロットのテストセンサについて平均バイアス率を決定する時に、「バイアス率標準偏差」も決定して、個々の分析からのバイアス率がテストセンサロットの平均バイアス率からどれくらい遠く離れているかを記述することができる。バイアス率標準偏差は、同じテストセンサロットに由来する複数の分析の平均に関する单一の分析の精密度の指示因子であると考えられる。これらのバイアス率標準偏差値を、例えば、数学的に、二乗平均平方根を用いて、または他の手段により平均化して、複数のテストセンサロットに由来する複数の分析の平均に関する单一の分析の精密度の指示因子を提供することができる。かくして、バイアス率標準偏差または平均バイアス率標準偏差の減少は、それぞれ、単一のテストセンサロットまたは複数のテストセンサロットに関するバイオセンサシステムの測定性能の増加を表す。

10

20

#### 【0022】

[0022] 複数のロットに由来するテストセンサを用いて、複数の分析から決定された平均バイアス率について平均を決定して、複数のロットに関する「グランド平均バイアス率」を提供することができる。グランド平均バイアス率を、テストセンサの2つ以上のロットについて決定することができる。テストセンサの複数のロットについてグランド平均バイアス率を決定する時に、「平均バイアス率幅」も決定して、個々のテストセンサロットに由来する平均バイアス率が複数のテストセンサロットのグランド平均バイアス率からどれくらい遠く離れているかを記述することができる。平均バイアス率幅は、複数のテストセンサロットに由来する複数の分析の平均の平均に関する单一のテストセンサロットの精密度の指示因子であると考えられる。かくして、平均バイアス率幅の減少は、複数のテストセンサロットに由来する製造変動に関するバイオセンサシステムの測定性能の増加およびロット間の製造変動から生じる誤差に関する複数の製造ロットに由来する複数のテストセンサ間で達成された精密度の増加を表す。

30

#### 【0023】

[0023] これらの原因またはその他の原因に由来する誤差を減少させることによるバイオセンサシステムの測定性能の増加は、例えば、血中グルコースがモニターされる患者が、バイオセンサシステムにより決定されるより多くの被分析物濃度を正確な処置のために用いることができることを意味する。さらに、患者がテストセンサを廃棄し、分析を繰り返す必要性も減少させることができる。

#### 【0024】

40

[0024] テストケースは、同じロットに由来するテストセンサを用いて実質的に同じ試験条件下で生じる複数の分析の収集物(データ集団)である。例えば、決定された被分析物濃度値は、典型的には、医療専門家(「H C P」)テストよりもユーザー自己テストについて低い測定性能を示し、制御環境テストよりもH C Pテストについて低い測定性能を示した。測定性能におけるこの差異は、H C Pテストまたは制御環境テストを介して決定された被分析物濃度よりもユーザー自己テストを介して決定された被分析物濃度について、より大きいバイアス率標準偏差に反映され得る。制御環境は、試料の物理特性および環境的側面が制御され得る環境、好ましくは、実験室設定である。かくして、制御環境では、ヘマトクリット濃度を固定することができ、実際の試料温度は既知のものであり、補正することができる。H C Pテストケースにおいては、動作状況誤差を減少または消失させる

50

ことができる。臨床試験などの、ユーザー自己テストによるテストケースにおいては、決定された被分析物濃度は同様にあらゆる種類の誤差原因に由来する誤差を含む。

#### 【0025】

[0025]バイオセンサシステムは、電気化学的システムの対電極および作用電極などの、被分析物のレドックス反応または光に基づく反応に応答する修正されていない出力値の単一の供給源を有してもよい。バイオセンサシステムはまた、1もしくは複数の熱電対または他の手段などを用いて、温度を決定または推定するための任意の能力を有してもよい。これらのシステムに加えて、バイオセンサシステムはまた、被分析物から、または被分析物に応答するメディエータからのものに対して外部にさらなる出力値を発生する能力を有してもよい。例えば、電気化学的テストセンサにおいては、1または複数の導電体は試料容器中に延伸して、作用電極および対電極によっては提供されない機能性を提供することもできる。そのような導電体は、メディエータなどの1または複数の作用電極試薬を欠いてもよく、かくして、作用電極信号からのバックグラウンド干渉信号の減算を可能にする。

#### 【0026】

[0026]多くのバイオセンサシステムが、分析に関連する誤差を補正し、かくして、バイオセンサシステムの測定性能を改善しようと試みるための1または複数の方法を含む。補正方法は、バイオセンサシステムに不正確な分析を補正する能力を提供し、かくして、システムから得られた濃度値の正確度および/または精密度を増加させることによりバイオセンサシステムの測定性能を増加させることができる。物理的および環境誤差寄与因子のための従来の誤差補正方法は、これらの型の誤差を制御環境中で再現することができるため、実験室において伝統的に開発されている。しかしながら、動作状況誤差寄与因子は、これらの誤差の多くが、ユーザーがバイオセンサシステムを操作する方法から生じるため、実験室で容易に再現することができない。かくして、誤操作から生じる誤差は、実験室設定では再現するのが困難であり、かくして、従来の補正方法を用いて補正するのが困難であることがある。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0027】

- 【特許文献1】米国特許第5,620,579号
- 【特許文献2】米国特許第5,653,863号
- 【特許文献3】米国特許第6,153,069号
- 【特許文献4】米国特許第6,413,411号
- 【特許文献5】WO2007/013915
- 【特許文献6】WO2007/040913

10

20

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0028】

本明細書は以下の発明の開示を包含する。

[1] 試料中の被分析物濃度を決定するための方法であって、  
試料中の被分析物の濃度および入力信号に応答する出力信号を発生させるステップと、  
一次補正関数および第1の残差補正関数に応答する出力信号から補正された出力信号を  
決定するステップと、

補正された出力信号から試料中の被分析物濃度を決定するステップと  
を含む方法。

[2] 一次補正関数がインデックス関数を含み、インデックス関数が好ましくは勾配に  
基づく関数であるか、または  
一次補正関数が複合インデックス関数を含み、複合インデックス関数が、  
ヘマトクリット誤差パラメータを有する少なくとも1つの項と、  
温度誤差パラメータを有する少なくとも1つの項と

30

40

50

を含む、[1]に記載の方法。

[3]複合インデックス関数が第1の項および第2の項を含み、第1および第2の項がそれぞれ、複合インデックス関数項重み係数により変更され、第1および第2の項がそれぞれ誤差パラメータを含み、誤差パラメータが中間出力信号値および出力信号から外れた値から独立に選択される、[2]に記載の方法。

[4]少なくとも1つの参照相関を含む変換関数を用いて出力信号を変換した後、補正された出力信号を決定するステップと、

好ましくは、制御された環境中で参照機器を用いて少なくとも1つの参照相関を決定した後、試料中の被分析物濃度を決定するステップと

をさらに含む、[1]～[3]のいずれか一項に記載の方法。 10

[5]一次補正関数によって提供される補正に応答する第1の重み係数を用いて、第1の残差補正関数により提供された補正を調整するステップをさらに含む、[1]～[4]のいずれか一項に記載の方法。

[6]第2の残差補正関数に応答する出力信号から補正された出力信号を決定するステップと、

好ましくは、第1の残差補正関数によって提供される補正に応答する第2の重み係数を用いて、第2の残差補正関数によって提供される補正を調整するステップと  
をさらに含む、[5]に記載の方法。

[7]一次補正関数が、出力信号中の全誤差の少なくとも50%を補正する、[1]～[6]のいずれか一項に記載の方法。 20

[8]一次補正関数が、試料中の被分析物濃度を決定する前に少なくとも1つの制御環境テストケースから決定される、[1]～[7]のいずれか一項に記載の方法。

[9]第1の残差補正関数が、一次補正関数によっては補正されない誤差を実質的に補正し、第1の残差補正関数が好ましくは、出力信号中の全誤差の少なくとも5%を補正する、[1]～[8]のいずれか一項に記載の方法。

[10]第1の残差補正関数が動作状況誤差から実質的に生じる誤差を補正し、第1の残差補正関数が好ましくは、試料中の被分析物濃度を決定する前に少なくとも1つの自己テストによるテストケースから決定される、[1]～[9]のいずれか一項に記載の方法。  
。

[11]第1の残差補正関数を決定した後、残差補正関数決定方法により試料中の被分析物濃度を決定し、前記残差補正関数決定が好ましくは、 30

第1残差補正関数中の潜在的な項として複数の誤差パラメータを選択するステップと、  
潜在的な項に関する第1の除外値を決定するステップと、

潜在的な項に関する第1の除外値に応答する除外テストを適用するステップと、

第1の残差補正関数からの除外のための1または複数の潜在的な項を同定するステップと、

第1の残差補正関数から1または複数の同定された潜在的な項を除外するステップと  
を含む、[1]～[10]のいずれか一項に記載の方法。

[12]出力信号を発生させる前に、テストセンサに試料が2回以上充填されたかどうかを決定するステップと、 40

テストセンサが2回以上充填された場合、異なる第1の残差補正関数から補正された出力信号を決定するステップと  
をさらに含む、[1]～[11]のいずれか一項に記載の方法。

[13]試料が全血試料であり、被分析物がグルコースであり、補正された出力信号からの試料中の被分析物濃度の決定が、全血試料が約30%～約55%のヘマトクリットレベルを有する場合、全血中のヘマトクリット感度に相当する相関プロットの勾配を±0.4以下に減少させる、[1]～[12]のいずれか一項に記載の方法。

[14]被分析物濃度が、少なくとも40のユーザー自己テストによるテストケース試料から決定され、

決定された被分析物濃度の少なくとも85%が±10%バイアス率限界内にあるか、ま 50

たは

決定された被分析物濃度の少なくとも 60 % が  $\pm$  5 % バイアス率限界内にある、

[ 1 ] ~ [ 13 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 15 ] 被分析物濃度が、2 ~ 45 のテストセンサロットに由来するテストセンサを用いて、少なくとも 5,000 のユーザー自己テストまたは医療専門家によるテストケース試料から決定され、

決定された被分析物濃度が 5 未満の平均バイアス率標準偏差値を有するか、または

決定された被分析物濃度の少なくとも 90 % が  $\pm$  10 % バイアス率内にあるか、または  
決定された被分析物濃度が約  $\pm$  12 % 以内の平均バイアス率幅を有する、

[ 1 ] ~ [ 13 ] のいずれか一項に記載の方法。 10

[ 16 ] 試料中の被分析物濃度を決定するためのバイオセンサシステムであって、

テストセンサにより形成された容器と電気的通信状態にある試料インタフェースを有するテストセンサと、

信号発生器を介してセンサインタフェースに接続されたプロセッサを有する測定装置であって、センサインタフェースが試料インタフェースと電気的通信状態にあり、プロセッサが記憶媒体と電気的通信状態にある、測定装置と  
を含み、

プロセッサが、シグナル発生器に対して電気入力信号をセンサインタフェースに印加するように指示し、

プロセッサが、センサインタフェースから入力信号および試料中の被分析物の濃度に応答する出力信号を決定し、 20

プロセッサが、一次補正関数を用いて出力信号中の全誤差の少なくとも 50 % を補正し、

プロセッサが、第 1 の残差補正関数を用いて出力信号中の残りの誤差の少なくとも 5 % を補正し、

プロセッサが、補正された出力信号を決定し、

プロセッサが、補正された出力信号から試料中の被分析物濃度を決定する、  
前記バイオセンサシステム。

[ 17 ] 測定装置が携帯型である、[ 16 ] に記載のシステム。

[ 18 ] プロセッサが温度およびヘマトクリット値を一次補正関数に供給し、

一次補正関数が記憶媒体中に保存され、 30

一次補正関数が好ましくは、少なくとも 1 つの制御環境テストケースから決定される、

[ 16 ] または [ 17 ] に記載のシステム。

[ 19 ] プロセッサが、記憶媒体から少なくとも 1 つの参照相関を含む変換関数を用いて出力信号を変換した後、補正された出力信号を決定する、[ 16 ] ~ [ 18 ] のいずれか一項に記載のシステム。

[ 20 ] プロセッサが、一次補正関数によって提供される補正に応答する第 1 の重み係数を用いて、第 1 の残差補正関数によって提供される補正を調整する、[ 16 ] ~ [ 19 ] のいずれか一項に記載のシステム。

[ 21 ] プロセッサがさらに、記憶媒体中に保存された第 2 の残差補正関数に応答する出力信号から補正された出力信号を決定し、好ましくは、第 1 の残差補正関数によって提供された補正に応答する第 2 の重み係数を用いて、第 2 の残差補正関数によって提供される補正を調整する、[ 20 ] に記載のシステム。 40

[ 22 ] プロセッサが、第 1 の残差補正関数を用いて動作状況誤差から実質的に生じる出力信号中の誤差を補正し、第 1 の残差補正関数が記憶媒体中に保存され、好ましくは、少なくとも 1 の自己テストによるテストケースから決定される、[ 16 ] ~ [ 21 ] のいずれか一項に記載のシステム。

[ 23 ] 第 1 の残差補正関数を決定した後、

第 1 の残差補正関数中の潜在的な項として複数の誤差パラメータを選択するステップと

潜在的な項に関する第1の除外値を決定するステップと、  
潜在的な項に関する第1の除外値に応答する除外テストを適用するステップと、  
第1の残差補正関数からの除外のための1または複数の潜在的な項を同定するステップ  
と、

第1の残差補正関数から1または複数の同定された潜在的な項を除外するステップと  
を含む方法により、試料中の被分析物濃度を決定する、[16]～[22]のいずれか一  
項に記載のシステム。

[24]プロセッサが、容器に試料が2回以上充填されたかどうかを決定した後、試料  
インターフェースからの出力から出力信号を決定し、  
10

プロセッサが、容器に試料が2回以上充填されたと決定した後、試料インターフェースか  
らの出力から出力信号を決定する場合、プロセッサが、一次補正関数を用いて出力信号中  
の全誤差の少なくとも50%を補正し、プロセッサが、異なる第1の残差補正関数を用いて  
出力信号中の残りの誤差の少なくとも5%を補正する、

[16]～[23]のいずれか一項に記載のシステム。

[0027]したがって、改良されたバイオセンサシステム、特に、動作状況誤差がユーザー  
自己テストにより分析中に導入される場合の試料の被分析物濃度のますます正確な決定を  
提供し得るバイオセンサシステムの進行中の必要性が存在する。本発明のシステム、装置  
、および方法は、従来のバイオセンサシステムに関連する少なくとも1つの欠点を克服す  
る。

20

#### 【課題を解決するための手段】

##### 【0029】

[0028]一態様において、本発明は、試料中の被分析物の濃度および入力信号に応答する  
出力信号を発生させるステップと、出力信号を一次補正関数(a primary function: 一次  
関数)および第1の残差補正関数(a first residual function: 第1の残渣関数)を用  
いて補正して、補正された出力信号を決定するステップと、補正された出力信号から試料  
中の被分析物濃度を決定するステップとを含む、試料中の被分析物濃度を決定するための  
方法を提供する。変換関数を用いて、出力信号を補正されていない出力信号に変換した後  
、出力信号を補正することができる。補正されていない出力信号は、補正されていない被  
分析物濃度値であってもよい。  
30

##### 【0030】

[0029]本発明の別の態様においては、試料中の被分析物の濃度および入力信号に応答する  
出力信号を発生させるステップと、一次補正関数および第1の残差補正関数に応答する  
出力信号から補正された出力信号を決定するステップと、補正された出力信号から試料中  
の被分析物濃度を決定するステップとを含む、試料中の被分析物濃度を決定する方法が提  
供される。一次補正関数は、インデックス関数または複合インデックス関数を含んでもよ  
く、好ましくは全血試料中のヘマトクリットレベルおよび温度から生じる誤差を修正する  
ことができる。

##### 【0031】

[0030]本発明の別の態様においては、第1の残差補正関数中の潜在的な項として複数の  
誤差パラメータを選択するステップと、潜在的な項に関する第1の除外値を決定するステ  
ップ、潜在的な項に関する第1の除外値に応答する除外テストを適用して、第1の残差補  
正関数からの除外のための1または複数の潜在的な項を同定するステップと、第1の残差  
補正関数から1または複数の同定された潜在的な項を除外するステップとを含む、残差補  
正関数を決定する方法が提供される。  
40

##### 【0032】

[0031]本発明の別の態様においては、センサにより形成された容器と電気的通信状態に  
ある試料インターフェースを有するテストセンサと、信号発生器を介してセンサインターフ  
ェースに接続されたプロセッサを有する測定装置であって、前記センサインターフェースが試  
料インターフェースと電気的通信状態にあり、前記プロセッサが記憶媒体と電気的通信状態  
50

にある、測定装置とを含む、試料中の被分析物濃度を決定するためのバイオセンサシステムが提供される。プロセッサは、信号発生器に対して電気入力信号をセンサインタフェースに印加するように指示し、センサインタフェースから試料中の被分析物の濃度に応答する出力信号値を決定し、一次補正関数を用いて出力信号値中の全誤差の少なくとも 50 % を補正する。プロセッサはまた、記憶媒体中に予め保存された第 1 の残差補正関数を用いて出力信号値中の残りの誤差の少なくとも 5 % を補正して、補正された値を決定し、補正された値から試料中の被分析物濃度を決定する。バイオセンサシステムの測定装置は、好ましくは携帯型である。

## 【0033】

[0032]本発明は、以下の図面および説明を参照してより良好に理解することができる。  
10  
図面における構成要素を必ずしも拡大する必要はないが、その代わり、本発明の原理を例示することに重点が置かれる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0034】

【図 1 A】[0033]生物学的流体の試料中の被分析物濃度を決定するための方法を表す図である。

【図 1 B】[0034]変換関数、一次補正、および少なくとも 1 つの残差補正を含む誤差補正の方法を表す図である。

【図 1 C】[0035]残差補正関数またはユーザー自己テストに関するなどの非制御環境テストケースに応答する関数を決定するための方法の全体を表す図である。  
20

【図 1 D】[0036]残差補正関数中への包含のための項を選択するための方法を表す図である。

【図 2 A】[0037]臨床試験における 2 つのセンサロットの自己テストに由来する全誤差と、一次補正関数との間の相関プロットを示す図である。

【図 2 B】[0038]自己テストに由来する観測残余誤差と、残差補正関数の抽出後の残差補正関数との間の相関プロットを示す図である。

【図 2 C】[0039]臨床試験における 2 つのテストセンサロットの自己テストに由来する全誤差と、一次補正関数値および残差補正関数値の合計との間の相関プロットを示す図である。

【図 3 A】[0040]全血試料からの出力信号電流と、YSI 参照機器により決定された各試料の参考グルコース濃度との間の用量応答相関プロットを示す図である。  
30

【図 3 B】[0041]一次補正関数および残差補正関数を含む誤差補正を用いる図 3 A 中のデータの補正後の相関プロットを示す図である。

【図 3 C】[0042]HCP テストケースから収集された血液試料に関する図 3 A および図 3 B における補正の前後でのバイアス率をプロットする図であり、ここで補正されたデータ集団の 99.3 % が ± 10 % 以内にある。

【図 3 D】[0043]図 3 A に由来するデータの補正の前後でのヘマトクリット感度を示す図であり、ここでバイアス率のヘマトクリット依存性は補正後に実質的に除去される。

【図 4 A】[0044]毛細血管および静脈試料からの出力信号電流と、YSI 参照機器により決定された各試料の参考グルコース濃度との間の応答相関プロットを示す図である。  
40

【図 4 B】[0045]毛細血管および静脈試料の両方に関する一次補正関数および残差補正関数を含む同じ誤差補正を用いる図 4 A 中のデータの補正後の相関プロットを示す図である。

【図 4 C】[0046]図 4 A に由来する静脈血試料に関する補正の前後でのバイアス率をプロットする図である。

【図 4 D】[0047]混合された静脈試料に関する補正の前後でのヘマトクリット感度を示す図であり、ここで、バイアス率のヘマトクリット依存性は本質的に除去されて補正後に実質的な直線を提供する。

【図 5 A】[0048]合計 87 のテストケースに関する補正の前後の各テストセンサロットの値の標準偏差を示す図である。  
50

【図 5 B】[0049]出力電流の回帰勾配に対する複数の個々のテストセンサロットの平均バイアス率と、H C P テストにおける各ロットの参照グルコース濃度との相関を示す図である。

【図 5 C】[0050]一次補正関数を用いる補正後、ならびに一次補正関数および残差補正関数を用いる補正後の H C P およびユーザー自己テストによるテストケースに由来する複数のテストセンサロットの平均バイアス率の相関を示す図である。

【図 5 D】[0051]H C P および自己テストによるテストケース下で各テストセンサロットに関して ± 10 % バイアス率限界内のバイアス率限界を有する被分析物決定の % を示す図である。

【図 6 A】[0052]作用電極および対電極に印加された入力信号が複数のパルスを含み、第 10 2 の入力信号がさらなる電極に印加されて第 2 の出力信号を発生する、ゲート化パルスシーケンスを表す図である。

【図 6 B】[0053]複数の内部臨床試験に由来する全誤差と、一次補正関数値との間の相関プロットを示す図である。

【図 6 C】[0054]同じデータの全誤差と、一次補正関数および第 1 の残差補正関数の合わせた値との間の相関プロットを示す図である。

【図 6 D】[0055]B C 残差を用いる時間の関数としてのバイアス率を示す図である。

【図 6 E】[0056]C D 残差を用いる時間の関数としてのバイアス率を示す図である。

【図 7 A】[0057]生物学的流体の試料中の被分析物濃度を決定するバイオセンサシステムの略図である。 20

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0035】

[0058]決定された被分析物濃度における分析誤差および得られるバイアスを、残余誤差の補正を介して減少させることができる。残余誤差に焦点を当て、残余誤差に関連する残差補正関数を見出すことにより、分析における全誤差を減少させることができる。バイオセンサシステムに由来する誤差は、部分的または全体的に独立した異なるプロセス / 挙動から生じる複数の誤差原因または寄与因子を有し得る。温度およびヘマトクリットなどの一次誤差を、一次補正関数を用いて補正して、全誤差の少なくとも 50 % を除去することにより、残りの残余誤差を決定することができ、これらの残余誤差に関連する残差補正関数を決定することができる。 30

##### 【0036】

[0059]残余誤差補正是、誤差が確率的になるまで分析における全誤差を実質的に補正することができる。確率的誤差は任意の誤差寄与因子に属さず、統計的に有意であると考えられるレベルで残差補正関数により記述されない誤差である。一次補正関数および残差補正関数からの補正是一緒に、1 より多い方法でバイオセンサシステムの測定性能を改善することができる。例えば、組み合わせた一次補正および残差補正是、1 または複数のバイアス率限界、バイアス率標準偏差、平均バイアス率標準偏差、平均バイアス率幅に関して、および / または他の方法でバイオセンサシステムの測定性能を改善することができる。

##### 【0037】

[0060]残余誤差補正是、「自己テスト」中にユーザー自身によって分析される試料に対して最大の利益を提供することができる。残余誤差補正是また、医療専門家 (H C P) によって分析される試料に対しても利益を提供することができる。いかなる特定の理論によつても束縛されることを望むものではないが、自己テスト誤差は制御された環境または H C P テスト誤差とは実質的に無関係である様々な挙動またはプロセスから生じ得ると考えられる。 40

##### 【0038】

[0061]図 1 A は、生物学的流体の試料中の被分析物濃度を決定するための方法を表す。 142において、バイオセンサシステムは、光同定可能種または生物学的流体の試料中の被分析物の酸化 / 還元 (レドックス) 反応に応答して出力信号を発生する。 144において、バイオセンサシステムは出力信号を測定する。 146において、少なくとも 1 つの変 50

換関数、少なくとも 1 つの一次補正関数、および少なくとも 1 つの残差補正関数を含む補正方法ならびに output 信号から、被分析物濃度が決定される。148において、補正された被分析物濃度を、表示し、将来の参照のために保存し、および / またはさらなる計算のために使用することができる。

#### 【0039】

[0062] 図 1 A の 142において、バイオセンサシステムは、光同定可能種または生物学的流体の試料中の被分析物の酸化 / 還元（レドックス）反応に応答して出力信号を発生する。出力信号は、光学センサシステム、電気化学的センサシステムなどを用いて生成させることができる。

#### 【0040】

[0063] 図 1 A の 144において、バイオセンサシステムは、被分析物のレドックス反応などに由来する、試料に印加された入力信号に応答して被分析物により発生した出力信号を測定する。前記システムは、出力信号を連続的または断続的に測定することができる。例えば、バイオセンサシステムは、ゲート化アンメロメトリー入力信号のパルス中に出力信号を断続的に測定し、その結果、複数の電流値を各パルス中に記録することができる。バイオセンサは、電気化学的メディエータを介して直接的または間接的に被分析物からの出力信号を測定することができる。バイオセンサシステムはディスプレイ上に出力信号を示す、および / または記憶装置中に出力信号もしくは出力信号の一部を保存することができる。

#### 【0041】

[0064] 図 1 A の 146において、少なくとも 1 つの変換関数、少なくとも 1 つの一次補正、少なくとも 1 つの残差補正を含む誤差補正の方法、および出力信号を用いて、試料の被分析物濃度を決定することができる。

#### 【0042】

[0065] 図 1 B は、変換関数 110、一次補正、および残差補正を含む誤差補正の方法を表す。全誤差 115 を含む変換関数 110 からの出力は、一次補正関数 120 の形態の一次補正を用いて補正される。残りの残余誤差 125 は、少なくとも第 1 の残差補正関数 130 の形態の残差補正を用いて補正される。全誤差 115 は、一次誤差および残余誤差を含む。全誤差 115 はまた、確率的誤差および / または他の種類の誤差を含んでもよい。変換関数 110、一次補正関数 120、および第 1 の残差補正関数 130 は、3 つの別々の数学的方程式、单一の数学的方程式、または別の方法として実現することができる。例えば、変換関数 110 は、第 1 の数学的方程式として実現し、一次補正関数 120 および第 1 の残差補正関数 130 を組み合わせて、第 2 の数学的方程式として実現することができる。

#### 【0043】

[0066] 図 1 B において、修正されていない出力値 105 は、アンペロメトリー入力信号、ボルタンメトリー入力信号、または電流成分を有する出力信号を発生する他の入力信号に応答する出力電流であってもよい。修正されていない出力値は、電位差測定入力信号、電流測定入力信号、または電位成分を有する出力信号を発生する他の入力信号に応答する出力電位であってもよい。修正されていない出力値は、光学システムの検出器により検出された光に応答する電流または電位成分を有する出力信号であってもよい。出力信号は、試料中の測定可能種に応答する。測定可能種は、目的の被分析物または試料中の濃度が目的の被分析物の濃度に応答するメディエータであってもよい。

#### 【0044】

[0067] 変換関数 110 は、好ましくは、測定装置からの入力信号に応答して試料から発生した修正されていない出力値 105 と、試料の既知の物理特性および環境的側面で決定された 1 または複数の参考被分析物濃度との相関関係である。例えば、試料は、42% の既知のヘマトクリット含量を有する全血試料であってもよく、その場合、分析は 25% の既知の一定温度で実施される。既知の試料被分析物濃度と、修正されていない出力信号値との相関関係を、図で、数学的に、その組合せなどで表すことができる。相関関係を、予

10

20

30

40

50

め決定され、測定装置中に保存されたプログラム番号（PNA）表、別の検索表などにより表すことができる。

#### 【0045】

[0068]一次補正を提供する一次補正関数120としては、勾配に基づく関数、複合インデックス関数、または分析における温度およびヘマトクリットなどの誤差の減少に焦点を当てた他の補正関数が挙げられる。例えば、測定装置およびテストセンサを含むバイオセンサシステムの観測全誤差を、S/S（正規化された勾配偏差）またはG/G（相対グルコース誤差）に関して表すことができる。一次補正関数120は、全誤差115の少なくとも50%、好ましくは少なくとも60%を補正することができる。一次補正関数によって補正されない被分析物濃度中に残る分析誤差は、動作状況、製造変動、および／または確率的誤差から生じると考えられる。好適な一次補正技術は、例えば、国際特許出願公開WO2009/108239および国際特許出願公開WO2010/077660に見出すことができる。変換関数110は一次補正関数120と数学的に統合されていてよい。

10

#### 【0046】

[0069]試料が全血であり、被分析物がグルコースである場合、一次補正関数120により提供される補正は、温度およびヘマトクリットから生じる分析誤差の補正に実質的に限られることがある。かくして、温度およびヘマトクリットの変化に関してバイオセンサシステムを特性評価することにより、温度およびヘマトクリットに由来する効果を一次補正関数120によって補正することができる。温度およびヘマトクリットとは無関係の他の誤差原因、例えば、システムの動作状況は、特性評価されず、かくして、一次補正関数120には含まれないのが好ましい。

20

#### 【0047】

[0070]好ましい一次補正関数は、被分析物に応答する出力信号からの中間信号などの被分析物の分析に由来する誤差パラメータ値、または被分析物に応答する出力信号とは無関係の供給源、例えば、熱電対、さらなる電極などに由来する誤差パラメータ値を用いて決定することができるインデックス関数である。誤差パラメータは、出力信号中の1または複数の誤差に応答する任意の値であってよい。誤差パラメータは、被分析物の分析に由来する値、例えば、分析出力信号からの中間信号、または分析出力信号とは無関係の第2の出力信号、例えば、熱電対の電流もしくは電圧、さらなる電極の電流もしくは電圧などに由来する値であってよい。かくして、誤差パラメータを、分析の出力信号から直接的にもしくは間接的に抽出する、および／または分析出力信号とは無関係に取得することができる。これらのまたはその他の分析または第2の出力信号から、他の誤差パラメータを決定することができる。任意の誤差パラメータを用いて、「Slope-Based Compensation」の表題の2008年12月6日に出願された国際特許出願公開WO2009/108239に記載されたものなどのインデックス関数を作る項または複数の項を形成することができる。インデックス関数および勾配偏差値を用いる誤差修正のより詳細な処置も、この刊行物に見出すことができる。

30

#### 【0048】

[0071]インデックス関数は、少なくとも1つの誤差パラメータに応答する。インデックス関数は、誤差パラメータと相關する計算された数値、例えば、ヘマトクリットまたは温度であってよく、バイアスに対するこの誤差パラメータの影響を表す。インデックス関数を、参照勾配に由来する偏差と誤差パラメータとのプロットの回帰式またはその他の式として実験的に決定することができる。かくして、インデックス関数は、勾配偏差、正規化された勾配偏差、またはバイアス率に対する誤差パラメータの影響を表す。

40

#### 【0049】

[0072]インデックス関数は、それらが重み係数により改変された項の組合せを含む場合には複雑である。組合せは、好ましくは線形の組合せであるが、重み係数を項に提供する他の組合せ方法を用いることができる。各項は1または複数の誤差パラメータを含んでもよい。複合インデックス関数に含まれる項を、1または複数の除外テストを用いて選択す

50

ることができる。より好ましい一次補正関数は、国際特許出願公開WO 2010/077660に記載のものなどの複合インデックス関数である。他の一次補正技術を用いてもよい。

#### 【0050】

[0073]一次補正関数120で一次誤差を補正することに加えて、残差補正の少なくとも一部を提供する第1の残差補正関数130が適用される。温度およびヘマトクリット以外の誤差寄与因子に由来する残余誤差を、1または複数のインデックス関数を用いて同定および修正することができる。制御された環境中で実施された分析と、HCPおよびユーザー自己テストにより実施された分析との誤差の差異を、残余誤差 = 観測全誤差 - 一次補正関数値により一般的に表すことができる。かくして、残余誤差は、非確率的誤差および製造変動誤差 - 一次補正、例えば、一次補正関数により補正されるように計画された誤差と考えられる。10

#### 【0051】

[0074]観測残余誤差は、一次補正関数120の値により全誤差から除去された誤差を実質的に含まない。全誤差は、実質的に異なる供給源および/またはテストケースに由来する誤差、例えば、制御された環境中で決定された温度およびヘマトクリット(実質的に一次補正関数により記述される)、それに対して、制御された環境の外部から生じる動作状況誤差(実質的に残差補正関数により記述される)および製造変動に由来する誤差を含む。第1の残差補正関数130は、全誤差115の少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%を補正することができる。同時に、一次補正関数120および第1の残差補正関数130は、全誤差115の少なくとも60%、好ましくは少なくとも70%を補正することができる。20

#### 【0052】

[0075]また、残余誤差を、残余誤差 =  $(1 + \text{観測全誤差}) / (1 + \text{一次補正関数値}) - 1$ により一般的に表すこともできる。この形態では、残余誤差は、一次補正関数を適用した後の被分析物決定の相対誤差である。したがって、それは観測全誤差と同じ形態を有するが、生の被分析物に適用する代わりに(電流(nA)/較正勾配)、それを適用して一次補正関数値を増大させる。組み合わせた場合、一次補正関数および残差補正関数は、分析における非確率的全誤差を補正することができる。

#### 【0053】

[0076]経験のない被験者によるユーザー自己テストなどの特定の状況における残余誤差に焦点を当てること、および残余誤差に関連する少なくとも1つの残差補正関数を見出すことにより、バイオセンサシステムの測定性能を改善することができる。第1の残差補正関数130の適用後に残る残余誤差を、第2の残差補正関数を適用した場合にさらに低減させることができる。30

#### 【0054】

[0077]第2の残差補正関数により記述される誤差は、制御された環境または制御されていない環境に由来するものであってよいが、好ましくは、この誤差は、一次補正後に残る非確率的誤差ならびに/または一次補正関数および第1の残差補正関数による補正後に残る誤差である。例えば、第2の残差補正関数を、極端な温度および/または試料のヘマトクリットレベル、例えば、5%および70%Hctで生じる誤差を補正するように選択することができる。かくして、第2の残差補正関数を、一次補正関数または一次補正関数および第1の残差補正関数の通常の条件範囲の外側の誤差を補正するように選択することができる。また、第2の残差補正関数を、一次補正関数または一次補正関数および第1の残差補正関数により提供された補正における系統的欠陥を補正するように選択することができる。残余誤差はまた、一次補正関数および第1の残差補正関数によっては完全に補正されない誤差を含んでもよいため、第2の残余誤差は一次補正関数および/または第1の残差補正関数に少なくとも部分的に応答するものであってもよい。かくして、第2の残余誤差は、一次補正関数および/もしくは第1の残差補正関数に応答しないものであってもよく、または第2の残余誤差は一次補正関数および/もしくは第1の残差補正関数に少なく4050

とも部分的に応答するものであってもよい。

**【0055】**

[0078]一次補正および少なくとも1つの残差補正を含むことに加えて、図1Bに示される誤差補正の方法は、残差補正により提供される補正に関連して一次補正により提供される補正を調整する能力を含んでもよい。残差補正是また、1より多い残差補正関数を用いる場合、第1および第2の残差補正関数により提供される補正を調整する能力を含んでもよい。残差補正を作る関数または複数の関数は、限られた温度および/またはヘマトクリット範囲について、データベースとして、またはその他の方法で測定装置中に保存された所定の値から取ることができるため、残差補正により提供される補正に関連して一次補正により提供される誤差補正を調整することができるが、一次補正関数は温度およびヘマトクリットの全範囲から決定することができる。かくして、試料の分析中に獲得された入力から一次補正関数を決定することができるが、有限数の残差補正関数を予め決定し、測定装置中に保存することができる。一次補正関数および1または複数の残差補正関数により記述される誤差間でいくつかの重複が生じ得るため、残差補正により提供される補正に関連して一次補正により提供される誤差補正を調整することもできる。残差補正により提供される補正に関連して一次補正により提供される誤差補正を調整する他の理由があつてもよい。10

**【0056】**

[0079]残差補正により提供される補正に関連する一次補正により提供される誤差補正を調整する1つの方法は、重み係数を含む。重み係数は正の値もしくは負の値を有してもよく、またはゼロであつてもよい。重み係数は、複数の被分析物濃度、様々なヘマトクリットレベル、様々な温度などの組合せから収集されたデータの統計的処理により決定することができる。20

**【0057】**

[0080]一次補正により提供される誤差補正が残差補正により提供される補正に関連して調整される補正の一般式を、一次補正関数 + WC \* 残差補正関数（式中、WCは重み係数である）として表すことができる。重み係数WCは、残差補正関数から、補正寄与の変動に関する温度および/またはヘマトクリットの関数として選択することができる。同様に、残差補正関数が重み係数によってそれぞれ改変された1または複数の残差補正関数を含む補正は、以下の一般式：30

[0081]補正された被分析物濃度 = 電流 n A / ( 勾配 Ca1 \* ( 1 + 一次補正関数 + WC 1 \* 残差 1 + WC 2 \* 残差 2 . . . ) ) ,

を取ってもよく、

[0082]または残差の別的一般式：

[0083]補正された被分析物濃度 = 電流 n A / ( 勾配 Ca1 \* ( 1 + 一次補正関数 ) \* ( 1 + WC 1 \* 残差 1 ) \* ( 1 + WC 2 \* 残差 2 ) . . . ) ,

（式中、WC 1 およびWC 2 は0~1の値を有する重み係数であり、条件が残差補正関数を展開するのに用いられたもの以外である場合、残差補正関数の効果を低減または排除することができる）

を用いてもよい。残差1は、一次補正関数後の第1のレベルの残差補正である一方、残差2は次のレベルの残差補正であるが、誤差原因/インデックス関数が見つからない場合、利用可能でなくともよい。残差1および残差2は、好ましくは互いに無関係であり、一次補正関数と無関係である。40

**【0058】**

[0084]一次補正対残差補正および/または1もしくは複数の残差補正関数に関する重み係数を予め決定し、表の形態で、または他の手段を通じて測定装置中に保存することができる。例えば、WC 1 およびWC 2 の値を、温度およびヘマトクリットの関数として二次元の表中で特性評価することができる。この方法で、重み係数表を構築して、試料のヘマトクリット含量および分析を実施する温度が、変換関数110を決定するのに用いたデータが得られた条件と比較的近い場合、決定された被分析物濃度に対する残差補正関数（複50

数も可)の効果を低減させることにより、バイオセンサシステムの測定性能を改善することができる。

**【0059】**

[0085]以下の表Aは、二次元の表で提示された複数の% - Hct 値および温度に関する所定の重み係数値の例である。

**【0060】**

**【表1】**

%Hct \ 温度(°C)	0	15	20	30	55	65	70
5	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0
17	0	0	0.5	1	1	0.65	0.25
28	0	0	0.5	1	1	0.65	0.25
35	0	0	0.5	1	1	0.5	0
40	0	0	0	0.5	0.5	0	0
45	0	0	0	0	0	0	0

表A

**【0061】**

[0086]表Aの値は、例えば、以下の表Bに示されるような2つの固定されたWC値の間で線形補間(等級付け期間)を用いてさらなる% - Hct および温度値に拡張することができる。

**【0062】**

**【表2】**

%Hct \ 温度(°C)	0	15	等級付け期間	20	等級付け期間	30	55	等級付け期間	65	等級付け期間	70
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
等級付け	0	0									0
15	0	0		0.5		0.5	0.5		0.5		0
等級付け	0	0		0.5							
17	0	0		0.5		1	1		0.65		0.25
28	0	0		0.5		1	1		0.65		0.25
等級付け	0	0		0.5		1	1				
35	0	0		0.5		1	1		0.5		0
等級付け	0	0									0
40	0	0	0	0		0.5	0.5		0	0	0
等級付け	0	0	0	0					0	0	0
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表B

**【0063】**

[0087]表Aおよび表Bは、30 ~ 55 % - Hct および 17 ~ 28 の領域における重み係数が1であることを示しており、これは残差補正関数からの完全な寄与が補正方法に提供されることを意味する。しかしながら、例えば、16 での 30 % - Hct に関する重み係数は、15 および 17 での2つの値の線形補間値、すなわち、 $0.75((0.5 + 1)/2)$  である。同様に、25 % Hct および 20 での値は、20 および 30 % - Hct での値の線形補間、すなわち、 $0.75((0.5 + 1)/2)$  である。温度は、測定装置中の熱電対または試料からなど任意の手段から取得するか、または推定することができる。% - Hct は、方程式、Hct 感知電極、これらの組合せ、または他の手段から算出するか、または推定することができる。

10

20

30

40

50

**【 0 0 6 4 】**

[0088] 図 1 C は、ユーザー自己テストなどの非制御環境テストケースに応答する残差補正関数（複数も可）を決定するための方法の全体を表す。

**【 0 0 6 5 】**

[0089] 1 6 2においては、ユーザー自己テストなどによる制御環境の外部で実施された分析から残余誤差を決定する。この決定は以下の関係式を通じて行うことができる：

[0090] 残余誤差 = 全誤差 - 一次補正関数値

（式中、全誤差は制御環境の外部で実施された分析から収集されたデータ中に存在し、自己テスト、H C P テスト、および／または制御環境テストが実質的に存在しないテストプロセスから誤差を導入する任意の他のテストから収集することができる）。 10

**【 0 0 6 6 】**

[0091] 1 6 4においては、1または複数の残差補正関数を決定する。この決定は、応答因子としての観測残余誤差ならびに予測因子としての内部および外部信号に由来する様々な項を用いて多変量回帰を実施することにより行うことができる。他の数学的技術を用いて、1または複数の残差補正関数を決定することができる。

**【 0 0 6 7 】**

[0092] 1 6 6においては、p 値閾値またはT 値などの1または複数の除外テストにより決定された残差補正関数から統計的に有意でない項を除去し、残差補正関数に関する所望の項が得られるまで決定 1 6 4 を反復する。

**【 0 0 6 8 】**

[0093] 図 1 D は、残差補正関数に含有させるための項を選択するための反復方法を表す。1 5 2においては、残差補正関数への潜在的含有のための項として複数の誤差パラメータを選択する。誤差パラメータは、光同定可能種に応答する出力信号から、または生物学的流体の試料中の被分析物のレドックス反応から直接的または間接的に抽出することができる。誤差パラメータはまた、出力信号、例えば、熱電対または他の装置の出力信号とは無関係に取得することもできる。これらの項は、誤差パラメータ以外の値、例えば、補正されていない被分析物濃度値などを含んでもよい。好ましくは、選択された項は、一次補正関数による全補正または実質的な補正のために選択された項および／または誤差パラメータを含まない。より好ましくは、選択された項は、1または複数の除外テストを通じて排除された項を含まない。このように、残差補正関数により補正された誤差は、一次補正関数により補正された誤差とは異なるものであってよい。また、決定された被分析物濃度における誤差を、項選択を通じて、2つ以上の異なる誤差パラメータまたは項により異なる方法で記述することができるため、残差補正関数は一次補正関数から残された誤差を補正することができるが、一次補正関数に含まれない1または複数の項の使用を通じて異なる方法で補正する。かくして、残差補正関数は、好ましくは、一次補正関数中の項とは異なる項を含む。 30

**【 0 0 6 9 】**

[0094] 1 5 4においては、1または複数の数学的技術を用いて、それぞれの選択された項に関する第1の除外値を決定する。数学的技術としては、回帰分析、多変量回帰分析などが挙げられる。除外値は、p 値、T 値などであってよい。数学的技術はまた、重み係数、定数、および選択された項に関連する他の値を提供することもできる。 40

**【 0 0 7 0 】**

[0095] 1 5 6においては、1または複数の除外テストを除外値に適用して、残差補正関数から除外するための1または複数の項を同定する。少なくとも1つの項がこのテストの下で除外される。1 5 7においては、1または複数の数学的技術を反復して、残りの項に関する第2の除外値を同定する。1 5 8においては、第2の除外値が1または複数の除外テストの下で残差補正関数からの除外のための残りの項を同定しない場合、残りの項は残差補正関数中に含まれる。1 5 9においては、第2の除外値が1または複数の除外テストの下で残差補正関数から除外するための残りの項を同定する場合、1 5 7 の1または複数の数学的技術を反復して、残りの項のための第3の除外値を同定することができる。これ 50

らの残りの項は 158 におけるように残差補正関数に含有させることができるか、または除外テストが除外するための 1 または複数の項を同定することができなくなるまで、159 におけるようにこのプロセスを反復することができる。

#### 【0071】

[0096] 残差補正関数からの潜在的除外のための項を選択するための除外テストのための除外値として、p 値を用いることができる。p 値は、項が残差補正関数から排除された場合に残差補正関数と残余誤差との相間に影響する項の確率を示す。かくして、除外テストは、除外値閾値よりも高い p 値を有する項を排除することができる。例えば、除外テストが除外値として p 値を用いる場合、約 0.01 ~ 約 0.10 の除外 p 値が好ましく、約 0.03 ~ 約 0.07 の除外 p 値がより好ましい。除外閾値として選択された p 値の数値が小さくなるほど、残差補正関数から除外される項が多くなる。10

#### 【0072】

[0097] p 値などを用いて、第 1 の除外テストの下で望ましくない項が除外された場合、T 値などの第 2 の除外テストを用いてさらなる項を除外することができる。例えば、複数の p 値除外テスト後に残る項が 0 または 0 に近い p 値を有し、かくして、p 値除外テストの下でさらなる除外に失敗した場合、残りの項の T 値を用いて、T 値閾値より下の項を除外することができる。p 値および T 値に基づく除外テストに加えて、他の除外テストを用いて、残差補正関数からの除外のための潜在的な項を同定することもできる。

#### 【0073】

[0098] 残差補正関数と残余誤差との相間に実質的に影響しない残差補正関数からの望ましくない項の除去により、残差補正関数と残余誤差との望ましい相関を決定することができる。好ましくは、除外テストからの最も望ましくない逸脱を示す項の選択および排除の反復プロセスを、残りの項がテストを満足するまで反復する。かくして、より短い分析時間を見出しながら、単純化された関数を有する補正方法により、測定性能の望ましい改善を達成することができる。さらに、異なるバイオセンサシステムおよび条件を用いて実施されるその後の分析の精密度を、残差補正関数からの望ましくない項の除去を通じて改善することができる。20

#### 【0074】

[0099] 以下の表 1 は、複数のテストセンサロットに由来するテストセンサを用いる複数の臨床試験に由来するグルコース出力信号（電流）から取得したデータの多変量回帰分析から得られた項（予測因子）、重み係数、p 値および T 値を列挙したものである。約 100 ~ 134 のグルコース濃度が決定された（それぞれの血液試料につき、センサロットあたり約 2 の測定値）。パルスからの選択された中間出力信号が記録されるゲート化アンペロメトリー入力信号を用いて、試料を分析した。Temp は温度を表し、Graw は補正なしの試料の決定された被分析物濃度である。比率パラメータ、R3/2 は、6 パルスを含むゲート化アンペロメトリーパルスシーケンスの 3 回目および 2 回目のパルスに応答して被分析物により発生した最後の電流の間の関係を表す。同様に、例えば、R32G は、R3/2 および Graw からの生成物を表すが、TR32 は温度および R3/2 からの生成物を表す。30

#### 【0075】

[0100] MINITAB バージョン 14 ソフトウェアを、多変量回帰分析を実施するために選択された Multi-Variant Regression of Linear Combinations of Multiple Variables オプションと共に用いた。他の統計パッケージソフトウェアまたは回帰分析オプションを用いて、項の重み係数を決定することができる。以下の表 1 に関して、0.05 の p 値除外閾値を用いて、0.05 より高い p 値を有する全ての項を除外した。1 回目の多変量回帰分析は、残差補正関数からの除去のための項 TR43 および TR53 を同定した。回帰分析を反復することにより、表 1 の値が得られた。40

#### 【0076】

[00101]

10

20

30

40

50

【表3】

項	重み係数	係数標準誤差	T値	p値
定数	-0.1493	0.2473	-0.60	0.546
温度	-0.11042	0.02763	-4.00	0.000
G <sub>raw</sub>	0.104235	0.006584	15.83	0.000
R3/2	0.149998	0.008681	17.28	0.000
R4/3	-0.9442	0.2651	-3.56	0.000
R5/4	-4.7200	0.3204	-14.73	0.000
R5/3	0.7120	0.2274	3.13	0.002
R6/5	5.1886	0.2028	25.58	0.000
R32G	-0.00117486	0.00006767	-17.36	0.000
R43G	0.016249	0.003656	4.44	0.000
R54G	-0.105871	0.006976	-15.18	0.000
R53G	-0.015966	0.003684	-4.33	0.000
R65G	-0.125305	0.009622	-13.02	0.000
R64G	0.128145	0.009871	12.98	0.000
TR32	-0.0052691	0.0003922	-13.43	0.000
TR54	0.39391	0.03143	12.53	0.000
TR65	-0.09364	0.02756	-3.40	0.001
TR64	-0.19516	0.02922	-6.68	0.000
S = 0.0378990 R-Sq = 38.9% R-Sq(adj) = 38.7%				

表1

## 【0077】

[00102] 次いで、最終補正関数を、以下のように分析のために一般的に決定することができる：

[00103] 最終補正関数 = 一次補正関数 + W C \* 残差補正関数

(式中、一次補正関数は、必要に応じて、重み係数で改変された決定された残差補正関数と組み合わせる)。

## 【0078】

[00104] 制御環境テストデータから誘導された従来の補正方法 / アルゴリズムは、H C P テストデータに関して測定性能を低下させることなくユーザーからの自己テストデータを補正することができないという欠点を有する。伝統的に、自己テストデータの平均バイアス率は、制御環境テストおよび H C P テストデータよりも 3 % ~ 4 % 高い。かくして、自己テスト誤差は、自己テストによるテストケース下で実施される分析については - 3 % ~ - 4 % の平均バイアス率オフセットを導入することにより少なくとも部分的に補正することができるが、決定される被分析物濃度は、このオフセットが制御環境または H C P テストケースに適用された場合、平均で約 3 ~ 4 % 低すぎる。

## 【0079】

[00105] 図 2 A、図 2 B、および図 2 C は、バイオセンサシステムを用いて複数のユーザーにより決定されたグルコース濃度からの残差補正関数抽出の経過を示す。ユーザーは、5 つの励起を有するゲート化アンペロメトリー入力信号をテストセンサに適用し、テストセンサが 2 つの異なる製造ロットに由来するものである測定装置を用いて自己テストした。

## 【0080】

[00106] 図 2 A は、一次補正関数 (図面中で C B 1 と命名された一次補正関数) と、決定されたグルコース濃度中に存在する全誤差との間の相関プロットである。図 2 A は、1 . 0 0 の期待値よりも約 4 % 高い相関勾配および 0 の期待値よりも約 3 % 高い相関切片を示す。全誤差の予測における一次補正関数値について、全体の相関係数は 5 2 . 8 % であ

10

20

30

40

50

る。図 2 B は、決定されたグルコース濃度中の残余誤差と、以前に記載のような残差補正関数の抽出後の残差補正関数値（図面中で C B 1 - 1 と命名された残差補正関数）との相関プロットである。図 2 C は、決定されたグルコース濃度中に存在する全誤差と、一次補正関数値および残差補正関数値の合計（C B 1 + C B 1 - 1 と命名）との相関プロットである。残差補正関数は、相関勾配および切片が 1 および 0 のその期待値により近くなつた点で改善を提供した。一次補正関数と残差補正関数との組合せは、データの相関係数の約 0 . 2 の増加をもたらし、S y × 値（全誤差の標準偏差）は 0 . 0 5 2 4 から 0 . 0 3 9 2 まで減少し、2 5 % 改善した（[ 0 . 0 5 2 4 - 0 . 0 3 9 2 ] / 0 . 0 5 2 4 \* 1 0 0 ）。

## 【 0 0 8 1 】

10

[00107] 図 2 A は、一次補正が全誤差の約 5 3 % を記述したことを示すが、図 2 B は、残差補正が残りの 4 7 % の誤差の約 4 4 %、または全誤差の約 2 0 % を記述したことを示す。図 2 C は、組み合わせた場合、一次補正および残差補正是誤差の約 7 4 % を記述したことを示す。かくして、残差補正関数が全誤差を記述する補正方法の能力を増加させるにつれて、自己テスト分析に関するバイオセンサシステムの測定性能の有意な増加が観察された。かくして、一次補正関数および少なくとも 1 つの残差補正関数を含む補正方法は、少なくとも 4 0 、好ましくは少なくとも 8 0 、より好ましくは少なくとも 1 0 0 のユーザーフィードバックに由来する全誤差の少なくとも 6 0 %、好ましくは少なくとも 7 0 % を記述する。

## 【 0 0 8 2 】

20

[00108] 以下の表 2 は、2 つの自己テストによるテストケースから得られた誤差補正の結果を提供する。臨床試験 1 は、2 つのロット（A および B ）に由来するテストセンサを用いて 2 回自己テストし、また、H C P により 2 回テストされた約 5 2 人の参加被験者を含み、合計約 4 0 0 回の分析を提供した。また、臨床試験 2 は、2 つのロット（A および B ）に由来するテストセンサを用いて 2 回自己テストし、また H C P により 2 回テストされた約 5 2 人の被験者を含み、さらに約 4 0 0 回の分析を提供した。臨床試験 1 からのデータセットを用いて、実験室データに由来する所定の一次補正関数と共に残差補正関数を決定し（かくして、「トレーニングデータ」）、一方、臨床試験 2 からのデータは補正された分析から得られた結果を提供した。以下の省略形を表において用いた。

## 【 0 0 8 3 】

30

[00109] U n - c o m p : 出力電流とグルコース濃度との相関を用いた変換関数からの初期グルコース試料濃度推定値であり、かくして、物理的誤差、環境的誤差、動作状況誤差、または製造変動誤差に関する補正を欠く。

## 【 0 0 8 4 】

[00110] C B 1 : 7 5 、 1 5 0 、 3 0 0 または 4 0 0 m g / d L のグルコース濃度、2 0 %、4 0 % または 7 0 % のヘマトクリットレベル、および 1 5 、 2 2 、または 3 0 の標的分析温度を有する全血試料から、制御環境中で得られたデータから抽出された一次補正関数。一次誤差補正是温度およびヘマトクリットの主要な効果を捕捉するために設計された。

## 【 0 0 8 5 】

[00111] C B 1 - 1 : 臨床試験 1 の自己テストのデータセットから抽出された残差補正関数。

40

## 【 0 0 8 6 】

[00112] C B 1 - 2 : 臨床試験 1 の H C P および自己テストのデータセットから抽出された残差補正関数。

## 【 0 0 8 7 】

[00113] 結果を、以下の表 2 に報告し、それは以下の通りである：

( 1 ) C B 1 欄：一次補正関数 C B 1 のみにより補正。

( 2 ) C B 1 - 1 欄：C B 1 + C B 1 - 1 残差補正関数により補正。

( 3 ) C B 1 - 2 欄：C B 1 + C B 1 - 2 残差補正関数により補正。

## 【 0 0 8 8 】

50

【表4】

		臨床試験1、5回励起入力信号 (トレーニングデータセット)				臨床試験2、5回励起入力信号 (テストデータセット)			
		Un-comp	CB1	CB1-1	CB1-2	Un-comp	CB1	CB1-1	CB1-2
ロットA、 HCP	平均 バイアス率	-1.56	1.150	-1.000	-0.280	-3.57	2.062	0.250	1.041
	バイアス率 のSD	6.54	3.354	2.988	2.929	7.52	3.639	3.252	3.164
	±10% 以内の%	87.3	99.0	100.0	99.0	76.9	97.1	100.0	100.0
	±5% 以内の%	61	83	94	92	45	80	89	88
ロットA、 自己 テスト	平均 バイアス率	2.30	3.008	0.706	1.217	0.75	4.284	2.222	2.751
	バイアス率 のSD	8.62	6.142	4.833	5.031	10.67	6.236	5.958	5.800
	±10% 以内の%	77.5	88.2	95.1	94.1	70.9	84.3	96.1	94.1
	±5% 以内の%	48	55	70	69	36	49	68	67

表2

## 【0089】

[00114] 臨床試験2からのテストデータセットについて、一次補正関数は、HCPテストケースの下でのロットAに由来するテストセンサのバイアス率標準偏差値を7.52から3.64に減少させ、これは4SD単位に近い減少であり、±10%のバイアス率限界内で97.1%の測定性能が得られた。残差補正関数(CB1-1)はバイアス率標準偏差値を3.252にまでさらに減少させ、かくして、測定性能に関して分析の100%を±10%の限界内にした。自己テストによるテストケースの下でのロットAに由来するテストセンサについては、一次補正関数はバイアス率標準偏差値を10.67から6.236に減少させた。残差補正関数は、一次補正関数のみについてはバイアス率標準偏差値を6.236から5.958にさらに減少させ、平均バイアス率を4.284から2.222に減少させた。この残差補正関数(CB1-1)は、バイオセンサシステムの測定性能を±10%バイアス率限界内の分析の84.3%から96.1%に増加させ、かくして、一次補正関数のみに関しては約14%(96.1-84.3/84.3\*100)改善した。かくして、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む補正方法は、少なくとも40、好ましくは少なくとも80、より好ましくは少なくとも100のユーザー自己テスト分析から決定された被分析物濃度の少なくとも85%、好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%を±10%のバイアス率限界内にする。

## 【0090】

[00115] 図3A～図3Dは、一次補正関数および残差補正関数を用いる誤差補正を、約134個のデータポイント(67の全血試料からの2回の測定値)を含むHCPテストケースの臨床試験からのデータに適用した場合に得られた結果を示す。図3Aは、全血試料からの出力信号電流と、YSI参照機器により決定された各試料の参照グルコース濃度との補正されていない用量応答関係プロットである。このデータは、物理的誤差寄与因子としてのヘマトクリットおよびHCPテストから生じる動作状況誤差寄与因子に帰することができる参照濃度からの比較的大きい逸脱を示した。図3Bは、一次補正関数および残差補正関数を含む誤差補正を用いる図3Aにおけるデータの補正後の相関プロットを示す。図3Cは、HCPテストケースから収集された血液試料に関する図3Aおよび図3Bにお

10

20

30

40

50

ける補正の前後でのバイアス率をプロットするものであり、ここで 99.3 % の補正されたデータ集団が ± 10 % 以内に入る。図 3 D は、図 3 A からのデータの補正の前後でのヘマトクリット感度を示し、ここでバイアス率のヘマトクリット依存性は補正後に実質的に除去される。

#### 【 0 0 9 1 】

[00116] 以下の表 3 は、H C P および自己テストにより決定された被分析物濃度について、平均バイアス率、バイアス率標準偏差 ( S D ) 、ならびに参照被分析物濃度の ± 5 % 、 ± 8 % および ± 10 % バイアス率限界内にある決定された被分析物濃度の百分率に関する補正の前後でのバイオセンサシステムの測定性能をまとめたものである。これらのデータは、一次補正関数および残差補正関数を用いる補正後の S D 値が、補正されていない被分析物決定値に関して 50 % を超えて減少することを示す。  
10

#### 【 0 0 9 2 】

[00117]

#### 【 表 5 】

	平均バイアス率		バイアス率 SD		Un-comp	バイアス率限界内の%			
	Un-comp	comp	Un-comp	comp		±10%	±10%	±5%	±8%
HCP	3.43	0.36	9.6	3.52	70.9	99.3	82.8	97.8	
自己	5.83	-0.03	9.2	3.39	70.9	100.0	88.1	98.5	

表 3

20

#### 【 0 0 9 3 】

[00118] 一次補正関数および残差補正関数の組み合わせた使用により、約 99 % の分析が ± 10 % のバイアス率限界内に入り、95 % を超える分析が ± 8 % のバイアス率限界内に入り、80 % を超える分析が ± 5 % のバイアス率限界内に入った。これらの結果は、± 10 % のバイアス率限界で補正されていない分析に関して約 40 % ( 100 % \* [ 99.3 - 70.9 ] / 70.9 ) の改善を示す。かくして、一次補正関数および少なくとも 1 つの残差補正関数を含む補正方法は、少なくとも 40 、好ましくは少なくとも 80 、より好ましくは少なくとも 100 のユーザー自己テスト分析について、95 % を超える決定された被分析物濃度を ± 8 % のバイアス率限界内にし、60 % を超える、好ましくは 70 % を超える、およびより好ましくは 80 % を超える決定された被分析物濃度を ± 5 % のバイアス率限界内にすることができる。  
30

30

#### 【 0 0 9 4 】

[00119] 図 4 A ~ 図 4 D は、一次補正関数および残差補正関数を含む誤差補正を毛細血管血液試料および静脈血と混合した毛細血管血液試料に適用して試料のヘマトクリット含量を調整した場合に得られた結果を示す。毛細血管試料の天然ヘマトクリットレベルは約 30 % ~ 約 53 % の範囲であったが、混合された静脈血試料のヘマトクリットレベルは約 20 % ~ 約 65 % の範囲になるように調整した。静脈血と混合された毛細血管血液試料も、被分析物として 40 ~ 490 mg / dL のグルコースを含むように調整した。かくして、混合された試料は患者において通常観察されるものより上および下の両方のヘマトクリットおよびグルコースレベルを有するように調整した。  
40

40

#### 【 0 0 9 5 】

[00120] 図 4 A は、毛細血管および静脈試料からの出力信号電流と、Y S I 参照機器により決定された各試料の参照グルコース濃度との応答相関プロットである。このデータは、物理的誤差寄与因子として広いヘマトクリット範囲に帰することができる参照濃度からの比較的大きい逸脱を示した。図 4 B は、毛細血管および静脈試料の両方に関する、一次補正関数および残差補正関数を含む同じ誤差補正を用いる図 4 A におけるデータの補正後の相関プロットを示す。このプロットは、補正を用いて毛細血管および静脈の血液試料をテストするための性能が実質的に同一であることを確立するものである。

#### 【 0 0 9 6 】

50

[00121] 図 4 C は、補正の前後での静脈血調整試料の決定された被分析物濃度におけるバイアス率をプロットしたものであり、98.7% のデータ集団が ± 10% のバイアス率限界内にある。± 10% バイアス率限界内にある補正されていないデータ集団は約 50% に過ぎないため、これはヘマトクリット感度の低下、およびかくして、約 97% (100 \* [98.7 - 50] / 50) の測定性能の改善を示す。図 4 D は、混合された静脈試料に関する補正の前後でのヘマトクリット感度を示し、ここでバイアス率のヘマトクリット依存性は補正によって本質的に除去され、実質的な直線を提供する。補正の前に、約 -1.2 の勾配を有する相関プロットは、参照試料含量からのヘマトクリット試料含量のそれ 10 ぞれ 1% の変化について、決定された被分析物濃度中に存在する約 1% のバイアス率の増加が存在することを示すと示唆する。かくして、一次補正関数および少なくとも 1 つの残差補正関数を含む補正方法は、全血試料が約 30% ~ 約 55% のヘマトクリット、好ましくは約 20% ~ 約 70% のヘマトクリットを含む場合、全血試料のヘマトクリット感度を表す相関プロットの勾配を ± 0.4 以下、好ましくは ± 0.2 以下、およびより好ましくは ± 0.1 以下に減少させることができる。

#### 【0097】

[00122] バイオセンサのテストセンサは、同じ入力信号および試料被分析物濃度に応答して同じ出力信号を再現的に生成するその能力において、ロット間で異なる。測定装置に変換関数のための単一の較正曲線を装備せざることが好ましいが、そうすることにより、テストセンサの異なるロット間で起こり得る製造変動が制限される。一次補正関数および少なくとも 1 つの残差補正関数を含む誤差補正の方法は、同じ誤差補正の方法を用いて複数のテストセンサロットから得られる測定性能を増加させることができる。さらに、一次補正関数および少なくとも 1 つの残差補正関数を含む誤差補正の方法は、バイオセンサシステムに所望の測定性能を提供しながら、テストセンサのより大きいロット間製造変動性を許容することができる。 20

#### 【0098】

[00123] 図 5 A ~ 図 5 D は、約 10,000 個のテストセンサを用いて全血試料のグルコース濃度決定を実施した場合の一次補正関数および一次補正関数と残差補正関数との組合せにより提供された結果を示す。図 5 A は、合計 87 のテストケースに関する補正の前後でのそれぞれのテストセンサロットのバイアス率値の標準偏差を示す。図 5 A において、X 軸上の各数字は、約 100 ~ 約 130 個のテストセンサを含む各サブセットを含むテストセンサの異なるロットのサブセットを表す。約 7 個の異なるロットのテストセンサを用いて、制御環境テストケース下での静脈血のグルコース濃度を決定した。約 40 個の異なるロットのテストセンサを用いて、H C P テストケース下でのグルコース濃度を決定した。約 40 個の異なるロットのテストセンサを用いて、ユーザー自己テストによるテストケース下でのグルコース濃度を決定した。Y 軸は、テストセンサのそれぞれのロットを用いて実施された複数の濃度決定に関するバイアス率標準偏差を示す。 30

#### 【0099】

[00124] H C P テストケースについて、補正されていない分析は、約 40 個の異なるロットのテストセンサに関する約 7.9 の平均バイアス率標準偏差を示した。この値は、一次補正関数を用いる補正後に約 3.97 に減少した。一次補正への残差補正関数の付加は、約 3.59 の平均バイアス率標準偏差を提供した。ユーザー自己テストによるテストケースについては、補正されていない分析は、約 40 個の異なるロットのテストセンサに関する約 8.26 の平均バイアス率標準偏差を示した。この値は、一次補正関数を用いる補正後に約 4.46 に減少した。一次補正への残差補正関数の付加は、約 3.91 の平均バイアス率標準偏差を提供した。一次補正関数への残差補正関数の付加から得られた測定性能の改善は、ユーザー自己テストによるテストケースについて平均バイアス率が 4.17 から 0.20 に減少したことから最も明らかであり、これは約 96% の減少である (100 \* [4.17 - 0.20] / 4.17)。これらの測定性能の結果を、以下の表 4 にまとめる。 40

#### 【0100】

10

20

30

40

50

[00125]

【表6】

	±10%のバイアス率限界内の%			平均バイアス率			バイアス率標準偏差		
	Un-comp	P comp	P+R comp	Un-comp	P comp	P+R comp	Un-comp	P comp	P+R comp
HCP-Avg	78.3	96.2	98.3	1.58	1.78	-1.35	7.92	3.94	3.56
HCP-SD				2.50	2.08	1.59			
Self-Avg	66.9	88.8	98.0	5.96	4.17	0.20	8.35	4.47	3.88
Self-SD				2.38	2.06	1.48			
Self-HCP	-11.4	-7.4	-0.3	4.38	2.39	1.55	0.45	0.54	0.32

表4

表中、H C P - A v g は測定性能のそれぞれのインジケータの下でのH C P テストケースに由来する平均数値を表すが、H C P - S D は平均バイアス率平均値の標準偏差を表す；S e l f - A v g は測定性能のそれぞれのインジケータの下での自己テストによるテストケースに由来する平均数値を表すが、S e l f - S D は平均バイアス率平均値の標準偏差を表す；ならびにS e l f - H C P はH C P およびユーザー自己テストによるテストケースに由来する平均値間の差異を表す。

## 【0101】

[00126]かくして、表4の測定性能の結果により、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む補正方法が、H C P およびユーザー自己テストによるテストケースの両方の下で、5,000以下の分析、好ましくは10,000以下の分析について、5未満、好ましくは4未満のバイアス率標準偏差平均値を提供し得ることが確立された。また、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む補正方法は、H C P およびユーザー自己テストによるテストケースの両方の下で、45以下のテストセンサロット、好ましくは87以下のテストセンサロットに由来するテストセンサを用いて実施されたグルコース分析について、5未満、好ましくは4未満のバイアス率標準偏差平均値を提供することもできる。

## 【0102】

[00127]残差補正関数は、一次補正関数のみと比較して、H C P テストケースのバイアス率標準偏差平均値の約9% (3.94 - 3.56 / 3.94 \* 100) の改善を提供した。残差補正関数はまた、一次補正関数のみと比較して、自己テストによるテストケースのバイアス率標準偏差平均値の約13% (4.47 - 3.88 / 4.47 \* 100) の改善を提供した。H C P テストケースについて、一次補正関数のみと比較して、残差補正関数によって平均バイアス率標準偏差の約23% (2.08 - 1.59 / 2.08 \* 100) の改善も提供された。したがって、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む誤差補正の方法を用いて全血試料のグルコース濃度を決定した場合、複数のテストセンサロットに関して実質的な非製造変動誤差の精密度の改善が観察された。

## 【0103】

[00128]また、表4の測定性能の結果により、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む補正方法が、±10%バイアス率限界内にある約10,000の分析数の改善を提供し得ることが確立された。この効果は、残差補正関数を一次補正関数と組み合わせて約4200のユーザー自己テスト分析について分析を補正した場合に約10% (98 - 88.8 / 88.8 \* 100) の改善が観察されたユーザー自己テストによるテストケースについて、より明白であった。かくして、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む補正方法は、H C P およびユーザー自己テストによるテストケースの

10

20

30

40

50

両方の下で、5,000個以下のテストセンサ、好ましくは10,000個以下のテストセンサを用いて決定された90%を超える、好ましくは95%を超える被分析物濃度を、±10%バイアス率限界にすることができる。また、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む補正方法は、H C P およびユーザー自己テストによるテストケースの両方の下で、45以下のテストセンサロット、好ましくは87以下のテストセンサロットから決定された90%を超える、好ましくは95%を超える被分析物濃度を、±10%バイアス率限界内にすることもできる。したがって、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む誤差補正の方法を用いて全血試料のグルコース濃度を決定した場合、複数のテストセンサロットについて正確度の改善が観察された。

## 【0104】

10

[00129]図5Bは、複数の個々のテストセンサロットの平均バイアス率と、各ロットの出力電流対参照グルコース濃度の回帰勾配との相関を示す。これらの結果はH C P テストケースから得られたものであるが、その結果はセンサロット間の製造変動を反映すると考えられる。図5Bは、異なるテストセンサロット間の製造変動から生じるロット間平均バイアス率が、-4%～+7.5%（約11.5%の範囲）であったことを確立した。一次補正関数と残差補正関数との組合せを含む補正方法により、異なるテストセンサロット間の製造変動から生じる平均バイアス率の範囲は、-4%から+2%（約6%の範囲）に減少した。かくして、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む補正方法は、テストセンサの異なるロット間の測定変動に帰することができる決定された被分析物濃度の平均バイアス率に関して、平均バイアス率幅を約47%（11.5-6/11.5\*100）以上低下させることができる。この平均バイアス率幅は、バイオセンサシステムにより実現された分析方法が、単一の変換関数、例えば、較正のための単一の値の勾配および切片を含む場合に得られる。

## 【0105】

20

[00130]また、図5Bは、一次補正関数および残差補正関数の両方を含む誤差補正が、テストセンサのロット間だけで生じる製造変動に関して従来のバイオセンサシステムにおいて失ったバイオセンサシステムの測定性能を増加させることができることも確立する。かくして、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む誤差補正是、バイオセンサシステムに所望の測定性能を提供しながら、テストセンサのロット間のより大きい製造変動性を許容することができる。

30

## 【0106】

[00131]図5Cは、一次補正関数を用いる補正後、ならびに一次補正関数および残差補正関数を用いる補正後のH C P およびユーザー自己テストによるテストケースに由来する複数のテストセンサロットの平均バイアス率の相関を示す。図5Bに関して、自己テストによるテストケースの付加は、製造変動誤差に加えて、自己テストに由来する分析誤差が決定された被分析物濃度に加えられるため、測定性能を低下させるべきである。この効果は、図5Bの以前の-4%～+7.5%の範囲から図5Cで観察される-6%～+12%の範囲へのロット間平均バイアス率の増加において見ることができる。かくして、製造変動誤差に帰することができる図5Bの約11.5%の幅は、製造変動およびユーザー自己テストに帰することができる組み合わせた誤差について約18%に増加した。一次補正関数と少なくとも1つの残差補正関数との組合せを含む補正方法は、製造変動およびユーザー自己テストから生じる平均バイアス率を-4%から+4%（約8%の幅）に減少させた。かくして、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む補正方法は、ユーザー自己テスト条件下で複数のテストセンサロットに由来する複数のテストセンサを用いて実施された分析の平均バイアス率幅を、±約12%以内、好ましくは±約8%以内、およびより好ましくは±約4%以内に減少させることができる。この平均バイアス率幅は、バイオセンサシステムにより実現された分析方法が単一の変換関数、例えば、較正のための単一の値の勾配および切片を含む場合に得られる。

40

## 【0107】

[00132]図5Dは、H C P および自己テストによるテストケースの下での各テストセン

50

サロットに関する  $\pm 10\%$  以内のバイアス率限界を有する被分析物決定の % を示す。各ロットの補正されていない分析に由来するバイアス率は、特に自己テストによるテストケースについて、広く振れている（約 40% ~ 約 90%）。対照的に、個々の分析を一次補正関数および少なくとも 1 つの残差補正関数を用いて補正した場合、約 87 ロットのテストセンサのうちの約 3 個のみが、95% を除いて  $\pm 10\%$  のバイアス率限界内にあった。

#### 【0108】

[00133] 一次補正関数および少なくとも 1 つの残差補正関数を含む補正方法はまた、保存中の試薬の活性の変化に帰することができる製造変動から生じる誤差を含む分析の測定性能を改善することもできる。それぞれ約 50 個のテストセンサを含有するボトルを、それぞれ 7 のテストセンサロットから取り、約 50<sup>10</sup> で約 2 および 4 週間、保存庫に入れた。比較のために、それぞれ約 50 個のテストセンサを含有するボトルもそれぞれ 7 のテストセンサロットから取り、約 -20<sup>10</sup> で約 2 および 4 週間、保存庫に入れた。約 50<sup>10</sup> での 2 週間の促進老化は、小売店の棚保存庫の約 24 ヶ月に相当するが、約 50<sup>10</sup> での 4 週間の促進老化は、小売店の棚保存庫の約 36 ヶ月に相当する。

#### 【0109】

[00134] 次いで、50<sup>20</sup> で保存された促進老化のテストセンサおよび -20<sup>20</sup> で保存された比較用テストセンサを用いて、実験室の制御された環境下で、42% のヘマトクリットレベルで約 58、172、342、または 513 mg/dL のグルコースを含有する全血試料を分析した。次いで、さらなる促進老化テストセンサおよび比較用テストセンサを用いて、残差補正関数を展開して、動作状況誤差を記述した。<sup>20</sup>

#### 【0110】

[00135] 次いで、一次補正または残差補正を用いずに、ならびに一次補正および残差補正を用いて、試料についてバイオセンサシステムを用いてグルコース濃度値を決定した。促進老化テストセンサと比較用テストセンサとのバイアス率の差異を、2 週間の期間については以下の表 5 に、および 4 週間の期間については以下の表 6 に示す。

#### 【0111】

[00136]

#### 【表 7】

ロット番号	Un-comp [(+50°C) - (-20°C)]				P+R comp [(+50°C) - (-20°C)]			
	58 mg/dL	172	342	513	58	172	342	513
1	-2.9	-2.7	-3.9	-7.5	-0.1	-1.1	0.0	-3.1
2	-1.2	-3.4	-1.4	-4.1	1.2	-1.4	-0.4	-1.1
3	-1.6	-2.2	-3.3	-5.6	1.2	0.3	-0.2	-4.1
4	0.0	2.6	-1.8	-4.6	0.6	2.0	1.7	-2.1
5	-3.1	-2.9	-3.1	-6.1	1.9	-1.3	-1.9	-5.0
6	-1.2	-4.3	-5.3	-6.5	2.7	-0.4	-1.8	-5.0
7	-4.7	-5.3	-4.6	-7.3	1.4	-1.4	-2.3	-2.2
Ave	<b>-2.1</b>	<b>-2.6</b>	<b>-3.4</b>	<b>-6.0</b>	<b>1.3</b>	<b>-0.5</b>	<b>-0.7</b>	<b>-3.2</b>
SD	1.5	2.5	1.4	1.3	0.9	1.2	1.4	1.5

表 5

#### 【0112】

[00137]

30

40

【表8】

ロット番号	Un-comp [(+50°C) - (-20°C)]				P+R comp [(+50°C) - (-20°C)]			
	59 mg/dL	173	344	500	59	173	344	500
1	-3.3	-3.0	-5.7	-4.8	2.1	0.6	-0.8	-2.3
2	-3.4	-5.2	-2.4	-4.4	1.7	-0.4	1.2	-1.6
3	-1.7	-4.4	-7.9	-6.9	0.5	-0.3	-3.1	-7.4
4	-1.5	-4.1	-6.2	-6.2	2.2	-0.3	-0.8	-2.8
5	-1.8	-1.2	-6.4	-4.4	3.4	1.9	-3.2	-2.6
6	-1.5	-5.8	-2.5	-11.8	2.4	-2.5	2.4	-6.7
7	-2.2	-0.4	-5.0	-2.1	1.0	1.8	-1.9	-1.9
Ave	<b>-2.2</b>	<b>-3.5</b>	<b>-5.2</b>	<b>-5.8</b>	<b>1.9</b>	<b>0.1</b>	<b>-0.9</b>	<b>-3.6</b>
SD	0.8	2.0	2.0	3.1	1.0	1.5	2.1	2.4

表6

## 【0113】

[00138]表5および表6中のバイオセンサシステムから得られた結果は、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む補正方法が、最大で4週間保存された少なくとも7の異なるロットに由来するテストセンサに関する-20で保存されたテストセンサと50で保存されたテストセンサの間で±5%以下の平均バイアス率の差異を提供することができることを確立したものであり、これは使用前的小売店の棚保存庫の約36ヶ月に相当する。

## 【0114】

[00139]被分析物または被分析物に応答するメディエータに由来するものから外れたさらなる出力値を発生する能力を有するバイオセンサシステムはまた、誤差補正の以前に記載された方法から利益を得ることもできる。この型のシステムは一般的に、さらなる出力値または複数の出力値を使用して、いくつかの方法で被分析物応答出力信号からさらなる出力値または複数の出力値を減算することにより干渉因子および他の寄与因子を補正する。誤差パラメータを、分析の出力信号から直接的にもしくは間接的に抽出する、および/または出力信号から独立して取得することができる。かくして、被分析物または被分析物に応答するメディエータに由来するものから外れたさらなる出力値を用いて、項、例えば、「Slope-based Compensation」の表題の2008年12月6日に出願された国際特許出願WO2009/108239などに記載のものを形成することができる。両方の型の項を用いて、一次補正関数および残差補正関数を形成することができる。

## 【0115】

[00140]図6Aは、作用電極および対電極に印加された入力信号が複数のパルスを含み、第2の入力信号がさらなる電極に印加されて第2の出力信号を発生するゲート化パルスシーケンスを表す。さらなる電極に印加された入力信号を、作用電極と対電極との間に印加された分析入力信号の完了後に印加したが、他の時点で印加してもよい。分析入力信号は6回の励起パルスを含んでいた。さらなる電極に印加された入力信号は、7回目のより高い電圧パルスを含んでいた。実線は実質的に一定の入力電位を記述するが、重なった点は電流測定値を取得した時間を示す。この入力信号を、複数の内部臨床試験から全血のグルコース濃度を決定するのに用いた複数のテストセンサに印加した。

## 【0116】

[00141]図6Aの分析入力信号の励起は、約0.2、約0.4および約0.5秒のパル

10

20

30

40

50

ス幅を含んでいた。他のパルス幅を用いてもよいが、約0.1～約0.5秒のパルス幅が好ましい。2秒より大きいパルス幅はあまり好ましくない。分析励起は約0.5および約1秒の緩和により分離され、開回路によって提供された。他の緩和幅を用いてもよいが、約0.3～約1.5秒の緩和幅が好ましい。被分析物の濃度を決定する電流測定を含む励起の直前の緩和幅は、好ましくは1.5秒未満である。5秒より大きい緩和幅はあまり好ましくない。開回路に加えて、被分析物および／またはメディエータに電気化学的レドックス反応をかなり受けさせる電位を印加しない他の方法によって緩和を提供することができる。好ましくは、分析入力信号の印加および試料からの関連する出力電流の測定は7秒以内に完了する。

【0117】

10

[00142]さらなる電極からの電流の形態の第2の出力信号は、全血試料のヘマトクリット含量を記述する誤差パラメータと考えられる。濃度値における誤差が参照相関が決定されたもの以外のヘマトクリット含量で分析を実施することから生じ得るため、試料のヘマトクリット含量は誤差パラメータと考えられる。試料のヘマトクリット含量を、任意の起源、例えば、電極、計算された推定値などから決定することができる。

【0118】

[00143]一次補正および残差補正と組み合わせた変換関数を含む誤差補正の方法を以下のように適用した：

$$G_{\text{c o m p}} = i_5 / [ S_{\text{c a l}} * (1 + P + W C * R) ]$$

(式中、 $G_{\text{c o m p}}$ は試料の補正された被分析物(グルコース)濃度であり、 $i_5$ は図6Aに示されるような5回目の励起パルスに由来する最後の電流値であり、 $S_{\text{c a l}}$ は参照相関方程式に由来する勾配であり、 $P$ は一次補正関数であり、 $W C$ は重み係数であり、および $R$ は第1の残差補正関数である)。複数の回帰分析および項除外を行って、以下の表7に提示される残差補正関数の値を決定した。

20

【0119】

[00145]

【表9】

項	重み係数	係数標準誤差	T値	p値
定数	4.4084	0.5267	8.37	0.000
R4/3	5.6831	0.4293	13.24	0.000
R5/4	-5.1348	0.5713	-8.99	0.000
R5/3	-4.2282	0.3167	-13.35	0.000
R6/5	-7.9709	0.7639	-10.43	0.000
R6/4	7.4002	0.6811	10.86	0.000
i7-Hct*Graw	0.00001077	0.00000049	22.01	0.000
R32*Graw	-0.00158063	0.00006795	-23.26	0.000
R43*Graw	-0.018626	0.001039	-17.93	0.000
R54*Graw	-0.044513	0.003521	-12.64	0.000
R53*Graw	0.0197795	0.0009983	19.81	0.000
R65*Graw	0.046341	0.003450	13.43	0.000
T*R32	0.0014813	0.0002473	5.99	0.000
T*R54	0.030060	0.003713	8.10	0.000
T*R64	-0.037374	0.003893	-9.60	0.000
i7-Hct*R43	-0.0014528	0.0001257	-11.56	0.000
i7-Hct*R53	0.00078356	0.00007417	10.56	0.000
i7-Hct*R65	0.00066095	0.00006537	10.11	0.000
i7-Hct*R54*Graw	0.00001748	0.00000138	12.69	0.000
i7-Hct*R65*Graw	-0.00002892	0.00000172	-16.84	0.000
$S = 0.0371099 \quad R-Sq = 41.4\% \quad R-Sq(adj) = 41.3\%$				

10

20

30

表7

## 【0120】

[00146]複合インデックス関数を一次補正関数として用いて、相関勾配 Scale を補正した。第1の残差補正関数を用いて、一次補正関数によって補正されない誤差を補正した。一次補正関数および第1の残差補正関数を、その好適な重み係数を用いて以下のように決定した：

[00147]一次補正関数 = 17.5252 - 0.012154 \* 'i7-Hct' - 0.0258 \* 'R3/2' - 15.057 \* 'R5/4' - 20.04 \* 'R6/5' + 16.318 \* 'R6/4' - 5.1e-7 \* 'i7-Hct\*Graw' + 0.0029343 \* 'R43\*Graw' + 0.01512 \* 'R54\*Graw' - 0.0191066 \* 'R65\*Graw' - 1.55e-6 \* 'T\*i7-Hct' + 0.030154 \* 'T\*R54' - 0.006368 \* 'T\*R53' - 9.476e-4 \* 'i7-Hct\*R43' + 0.011803 \* 'i7-Hct\*R54' + 8.112e-4 \* 'i7-Hct\*R53' + 0.013868 \* 'i7-Hct\*R65' - 0.01303 \* 'i7-Hct\*R64' - 9.1e-6 \* 'i7-Hct\*R54\*Graw' + 1.02e-5 \* 'i7-Hct\*R65\*Graw' ;

[00148]第1の残差補正関数 = 4.4084 + 5.683 \* 'R4/3' - 5.1348 \* 'R5/4' - 4.2282 \* 'R5/3' - 7.971 \* 'R6/5' + 7.4002 \* 'R6/4' + 1.08e-5 \* 'i7-Hct\*Graw' - 0.00158063 \* 'R32\*Graw' - 0.0197795 \* 'R43\*Graw' - 0.044513 \* 'R54\*Graw' - 0.046341 \* 'R65\*Graw'

40

50

' R 5 4 \* G r a w ' + 0 . 0 1 9 7 8 \* ' R 5 3 \* G r a w ' + 0 . 0 4 6 3 4 \* ' R  
 6 5 \* G r a w ' + 0 . 0 0 1 4 8 1 \* ' T \* R 3 2 ' + 0 . 0 3 0 0 6 \* ' T \* R 5 4  
 ' - 0 . 0 3 7 3 7 \* ' T \* R 6 4 ' - 0 . 0 0 1 4 5 3 \* ' i 7 - H c t \* R 4 3 ' +  
 7 . 8 3 6 e - 4 \* ' i 7 - H c t \* R 5 3 ' + 6 . 6 1 e - 4 \* ' i 7 - H c t \* R 6  
 5 ' + 1 . 7 5 e - 5 \* ' i 7 - H c t \* R 5 4 \* G r a w ' - 2 . 8 9 e - 5 \* ' i 7  
 - H c t \* R 6 5 \* G r a w ' ;

(式中、 $i_7 - Hct$  は 7 sec でのヘマトクリット感知電極からの電流であり、 $T$  は測定装置の温度であり、ならびに  $R_{3/2}$ 、 $R_{4/3}$ 、 $R_{5/4}$ 、 $R_{6/5}$ 、 $R_{5/3}$  および  $R_{6/4}$  は後の時間パルスの最後の電流を前の時間パルスの最後の電流で除算した一般式を有するパルス間比率指数である)。さらなる情報は、インデックス関数および中間信号値比率に関する国際特許出願公開 WO 2010 / 077660 に見出すことができる。  
 10

#### 【0121】

[00149] 図 6 B は、複数の内部臨床試験から得たデータの全誤差と、一次補正関数値との相関プロットであり、92.9% の相関係数をもたらした。図 6 C は、同じデータの全誤差と、一次補正関数および第 1 の残差補正関数の組み合わせた値との相関プロットを示す。全体の相関係数は、第 1 の残差補正関数値を加えることにより 92.9% から 95.8% に増加する。第 1 の残差補正関数の付加により SD 値が 0.04836 から 0.03707 に減少したことに測定性能の改善も認められる。

#### 【0122】

[00150] テストセンサに試料を 2 回充填する場合、例えば、1 回目の充填が不十分であり、追加の試料を短時間後に添加する場合に、残差補正関数による補正を用いることもできる。過少充填状態が検出された場合、テストセンサが再度充填されるまで分析の開始を遅らせることができる。この二重充填プロセスに関連する誤差を、一次補正関数によって最初に補正する。次いで、残りの二重充填誤差を、残差補正関数によって補正することができる。  
 20

#### 【0123】

[00151] テストセンサへの進入時に、試料が第 1 の電極 (A) の後に第 2 の電極 (B) 、第 2 の電極 (B) の後に第 3 の電極 (C) 、および第 3 の電極 (C) の後に第 4 の電極 (D) を横断する 4 電極のセンサの場合、試料が電極 (B) と (C) の間に到達するのに必要な時間および電極 (C) と (D) の間に到達するのに必要な時間を、それぞれ BC および CD と表すことができる。  
 30

#### 【0124】

[00152] BC 時間は通常、低容量の過少充填 (0.5  $\mu$ L の完全充填容量に対して約 0.3  $\mu$ L) と関連するが、CD 時間は通常、高容量の過少充填 (約 0.5  $\mu$ L) と関連する。

#### 【0125】

[00153] これらの 2 つの事象は実質的に互いに排他的であり、互いに独立しており、それぞれ同じ一次補正関数の後に異なる残差補正関数を有してもよい。一般的な補正関数を以下のように表すことができる：

$$\begin{aligned} BC \text{ 誤差} &= \text{一次} + WC_{BC} * \text{残差}_{BC} \\ CD \text{ 誤差} &= \text{一次} + WC_{CD} * \text{残差}_{CD} \end{aligned}$$

#### 【0126】

[00154] かくして、一般式  $G_{comp_{BC}} = i_5 / [S_{ca1} * (1 + P + WC * R_B)]$  または  $G_{comp_{CD}} = i_5 / [S_{ca1} * (1 + P + WC * R_{CD})]$  に従って、一次補正関数、第 1 の残差  $_{BC}$  関数、および第 1 の残差  $_{CD}$  関数は以下のように決定された：

[00155] 一次補正関数 = 32.705 - 0.025411 \* '7' - 31.686 \* 'R 5 / 4' - 33.37 \* 'R 6 / 5' + 31.386 \* 'R 6 / 4' + 3e - 7 \* '7 \* G' - 3.9021e - 4 \* 'R 3 2 \* G' + 0.0029771 \* 'R 4 3 \* G' - 0.0029786 \* 'R 5 4 \* G' + 8.09e - 6 \* 'T \* 7' - 0.015815  
 40  
 50

\* ' T \* R 4 3 ' + 0 . 1 4 9 0 9 \* ' T \* R 5 4 ' - 0 . 1 8 9 3 2 \* ' T \* R 6 5 '  
 + 0 . 0 6 0 6 7 7 \* ' T \* R 6 4 ' + 0 . 0 2 3 4 6 6 \* ' 7 \* R 5 4 ' + 0 . 0 2 7  
 8 6 6 \* ' 7 \* R 6 5 ' - 0 . 0 2 5 6 8 3 \* ' 7 \* R 6 4 ' ;

[00156] 第 1 の残差補正関数  $B_C = 16.995 + 0.001944 * ' 7 ' + 90.03 * ' R 5 / 4 ' - 17.69 * ' R 5 / 3 ' - 127.72 * ' R 6 / 5 ' + 37.924 * ' R 6 / 4 ' - 5.77e - 6 * ' A E * 7 ' - 0.0035248 * ' R 4 3 * G ' + 0.004296 * ' R 6 4 * G ' + 0.9513 * ' T * R 4 3 ' - 4.508 * ' T * R 5 4 ' + 3.5624 * ' T * R 6 5 ' - 0.0019169 * ' 7 * R 4 3 ' - 0.1322 * ' A E * R 5 4 ' + 0.14019 * ' A E * R 6 5 ' - 0.003643 * ' A C * R 6 5 ' ; および$

[00157] 第 1 の残差補正関数  $C_D = 3.1062 + 0.011148 * ' 7 ' + 20.345 * ' R 3 / 2 ' - 143.8 * ' R 4 / 3 ' + 125.96 * ' R 5 / 4 ' + 0.032094 * ' R 5 4 * G ' - 0.008077 * ' R 5 3 * G ' - 0.024023 * ' R 6 5 * G ' + 7.43e - 5 * ' T * 7 ' - 0.8642 * ' T * R 3 2 ' + 6.1618 * ' T * R 4 3 ' - 5.5315 * ' T * R 5 4 ' - 0.012701 * ' 7 * R 5 4 ' - 0.014974 * ' 7 * R 6 5 ' + 0.014655 * ' 7 * R 6 4 ' + 2.872e - 5 * ' A C * 7 ' - 0.052885 * ' A C * R 4 3 '。$

### 【 0 1 2 7 】

[00158] このように、誤差補正の方法は単一の一次補正関数を含んでもよく、これを異なる第 1 の残差補正関数と共に用いてバイオセンサシステムに対して 2 つ以上の様式の補正を提供する。図 6 D は、B C 残差を用いる時間の関数としてのバイアス率を示し、図 6 E は C D 残差を用いる時間の関数としてのバイアス率を示す。両方の B C および C D 第 1 残差について、一次補正関数は環境的および物理的試料特性誤差寄与因子、例えば、温度およびヘマトクリットを補正する。過少充填および再充填プロセスに関連する動作状況誤差、動作状況誤差の形態は、それぞれの過少充填環境に関して第 1 の残差補正関数により補正される。

### 【 0 1 2 8 】

#### 【表 10】

容量	Un-comp	一次補正関数のみ			一次補正関数 + 残差補正関数	
		± 10%	± 10%	± 10%	± 12.5%	± 15%
BC (0.3 $\mu$ L)	30%	87%	92.0%	95.7%	97.0%	
CD (0.5 $\mu$ L)	33%	65%	95.7%	98.7%	98.7%	

表 8

### 【 0 1 2 9 】

[00159] 上記の表 8 は、約 0 . 3  $\mu$ L および 0 . 5  $\mu$ L の容量で過少充填された後、初期の過少充填後に完全に充填されたテストセンサからの補正結果を記載する追加データを提供する。かくして、2 回目の充填により完全に充填されたが、B C テストセンサは約 0 . 3  $\mu$ L の全血で元々充填された一方、C D テストセンサは約 0 . 5  $\mu$ L の全血で元々充填された。補正されていない指示値の約 30 % のみが  $\pm 10\%$  バイアス率限界内に入ったが、一次補正と残差補正との組合せは 90 % を超えるデータを望ましい  $\pm 10\%$  限界内に収めた。かくして、一次補正関数および少なくとも 1 つの残差補正関数を含む補正方法は、ユーザーがテストセンサを最初に過少充填した後、完全に充填した場合、決定された被分析物濃度の 90 % 以上を  $\pm 10\%$  バイアス率限界内に収めることができる。

### 【 0 1 3 0 】

[00160] 図 7 A は、生物学的流体の試料中の被分析物濃度を決定するバイオセンサシステム 7 0 0 の略図である。バイオセンサシステム 7 0 0 は、卓上型装置、携帯型装置また

10

20

30

40

50

は手持ち式装置などの任意の分析機器中で実現することができる測定装置 702 およびテストセンサ 704 を含む。測定装置 702 およびテストセンサ 704 は、電気化学的センサシステム、光学センサシステム、その組合せなどを実現するように適合させることができる。バイオセンサシステム 700 は、少なくとも 1 つの変換関数、少なくとも 1 つの一次補正、少なくとも 1 つの残差補正を含む誤差補正の方法、および出力信号から試料の被分析物濃度を決定する。誤差補正の方法は、試料の被分析物濃度の決定においてバイオセンサシステム 700 の測定性能を改善することができる。バイオセンサシステム 700 を用いて、グルコース、尿酸、ラクテート、コレステロール、ビリルビンなどの濃度などの被分析物濃度を決定することができる。特定の機器構成が示されているが、バイオセンサシステム 700 はさらなる構成要素を有するものなどの他の機器構成を有してもよい。

10

## 【0131】

[00161] テストセンサ 704 は、容器 708 と、開口 712 を有する伝送路 710 とを形成する基部 706 を有する。容器 708 および伝送路 710 は通気口を有する蓋で被覆されてもよい。容器 708 は部分的に取り囲まれた体積を規定する。容器 708 は水膨張性ポリマーまたは多孔性ポリマーマトリックスなどの液体試料を保持するのに役立つ組成物を含有してもよい。試薬を、容器 708 および / または伝送路 710 中に蓄積させることができる。試薬は、1 または複数の酵素、結合剤、メディエータ、および同様の種を含んでもよい。試薬は、光学システムのための化学的インジケータを含んでもよい。テストセンサ 704 は他の機器構成を有してもよい。

## 【0132】

20

[00162] 光学センサシステムにおいては、試料インターフェース 714 は試料を視認するための光学ポータルまたは開口部を有する。光学ポータルは、本質的に透明な材料により被覆されてもよい。試料インターフェース 714 は、容器 708 の反対側に光学ポータルを有してもよい。

## 【0133】

[00163] 電気化学的システムにおいては、試料インターフェース 714 は、分析出力信号を測定することができる作用電極 732 および対電極 734 に接続された導電体を有する。また、試料インターフェース 714 は、第 2 の出力信号を測定することができる 1 または複数のさらなる電極 736 に接続された導電体を含んでもよい。電極は、実質的に同一の平面にあるか、2 以上の平面にあってよい。容器 708 を形成する基部 706 の表面上に電極を配設することができる。電極は、容器 708 内に延伸または突出してもよい。絶縁体層は、導電体および / または電極を部分的に被覆することができる。試料インターフェース 714 は、他の電極および導電体を有してもよい。

30

## 【0134】

[00164] 測定装置 702 は、センサインターフェース 718 およびディスプレイ 720 に接続された電気回路 716 を含む。電気回路 716 は、信号発生器 724、任意の温度センサ 726 および記憶媒体 728 に接続されたプロセッサ 722 を含む。

## 【0135】

[00165] 信号発生器 724 は、プロセッサ 722 に応答して、センサインターフェース 718 に電気入力信号を提供する。光学システムにおいては、電気入力信号を用いて、センサインターフェース 718 内の検出器および光源を動作させるか、または制御することができる。電気化学的システムにおいては、センサインターフェース 718 により、電気入力信号を試料インターフェース 714 に伝達して、生物学的流体の試料に電気入力信号を印加することができる。電気入力信号は、電位または電流であってよく、定数、変数、または例えば、DC 信号オフセットで AC 信号を印加するときなどには、その組合せであってよい。電気入力信号は、単一のパルスとして、または複数のパルス、シーケンスもしくはサイクルで印加することができる。信号発生器 724 は、発生器 - 記録器として、センサインターフェースからの出力信号を記録することもできる。

40

## 【0136】

[00166] 任意の温度センサ 726 は、テストセンサ 704 の容器内の試料の温度を決定

50

する。試料の温度を、測定する、出力信号から計算する、または周囲温度もしくはバイオセンサシステムを実現する装置の温度の測定と同一であるか、もしくは類似すると仮定することができる。温度は、サーミスタ、温度計、または他の温度感知装置を使用して測定することができる。他の技術を用いて、試料温度を決定することができる。

#### 【0137】

[00167]記憶媒体 728 は、磁気、光学または半導体メモリ、別の記憶装置などであつてよい。記憶媒体 728 は、固定されたメモリ装置、着脱可能なメモリ装置、例えば、メモリカードであるか、遠隔からアクセスすることなどができる。

#### 【0138】

[00168]プロセッサ 722 は、記憶媒体 728 に保存されたコンピュータ読取可能なソフトウェアコードおよびデータを用いて被分析物の分析およびデータ処置を実行する。プロセッサ 722 は、センサインタフェース 718 におけるテストセンサ 704 の存在、テストセンサ 704 への試料の適用、ユーザー入力などに応答して、被分析物の分析を開始することができる。プロセッサ 722 は、信号発生器 724 に対して、センサインタフェース 718 に電気入力信号を提供するように指令する。プロセッサ 722 は、温度センサ 726 から試料温度を受信する。プロセッサ 722 は、センサインタフェース 718 から出力信号を受信する。試料中の被分析物の反応に応答して、出力信号が発生する。光学システム、電気化学的システムなどを用いて、出力信号を発生させることができる。プロセッサ 722 は、先に考察したように一次補正関数および少なくとも 1 つの残差補正関数を含む補正方法を用いて出力信号から被分析物濃度を決定する。被分析物分析の結果をディスプレイ 720 に出力することができ、記憶媒体 728 に保存することができる。10

#### 【0139】

[00169]被分析物濃度と出力信号との間の相関式は、図として、数学的に、またはその組合せなどで表すことができる。相関式は、1 または複数の インデックス 関数を含んでもよい。相関式は、記憶媒体 728 に保存されたプログラム番号 (PNA) 表、別の探索表などによって表すことができる。定数および重み係数も記憶媒体 728 に保存することができる。記憶媒体 728 に保存されたコンピュータ読取可能なソフトウェアコードにより、被分析物分析の実行に関する指示を提供することができる。コードは、本明細書に記載の機能性を記載または制御する、オブジェクトコードまたは任意の他のコードであってよい。被分析物の分析からのデータを、プロセッサ 722 における減衰率、K 定数、比率、関数などの決定を含む 1 または複数のデータ処置にかけることができる。20

#### 【0140】

[00170]電気化学的システムにおいては、センサインタフェース 718 は、テストセンサ 704 の試料インタフェース 714 内の導電体と接続するか、または電気的に通信する接点を有する。センサインタフェース 718 は、信号発生器 724 からの電気入力信号を、接点を通じて、試料インタフェース 714 内のコネクタに伝達する。また、センサインタフェース 718 は、試料からの出力信号を、接点を通じて、プロセッサ 722 および／または信号発生器 724 に伝達する。

#### 【0141】

[00171]光吸收および光発生光学システムにおいては、センサインタフェース 718 は、光を収集および測定する検出器を含む。検出器は、試料インタフェース 714 内の光学ポータルを通じて液体センサからの光を受信する。光吸收光学システムにおいては、センサインタフェース 718 は、光源、例えば、レーザー、発光ダイオードなども含む。入射ビームは、反応生成物による吸収のために選択された波長を有してもよい。センサインタフェース 718 は、試料インタフェース 714 内の光学ポータルを通じて、光源からの入射ビームを指向する。検出器は、光学ポータルに対してある角度、例えば、45° に位置し、試料から反射して戻った光を受信することができる。検出器は、試料の光源とは他の側において、光学ポータルに近接して配置され、試料を通じて伝達された光を受信することができる。検出器は、別の場所に位置し、反射および／または伝達された光を受信することができる。40

**【 0 1 4 2 】**

[00172]ディスプレイ720は、アナログまたはデジタルであってよい。ディスプレイ720は、数値的な指示値を示すように適合させたLCD、LED、OLED、真空蛍光または他のディスプレイを含んでもよい。他のディスプレイを使用することもできる。ディスプレイ720は、プロセッサ722と電気的に通信する。例えば、プロセッサ722との無線通信にある場合、ディスプレイ720は測定装置702から離れていてもよい。あるいは、例えば、測定装置702が遠隔演算装置、投薬注入ポンプなどと電気的に通信する場合、測定装置702からディスプレイ720を取り除いてもよい。

**【 0 1 4 3 】**

[00173]使用においては、液体を開口712に導入することにより、分析のための液体試料を容器708内に移動させる。液体試料は、伝送路710を通じて流動し、先に含有されていた空気を追い出しながら、容器708を充填する。液体試料は、伝送路710および/または容器708に蓄積された試薬と化学的に反応する。10

**【 0 1 4 4 】**

[00174]テストセンサ702は、測定装置702に近接して配設される。近接は、試料インターフェース714がセンサインターフェース718と電気的および/または光学的通信にある位置を含む。電気的通信は、センサインターフェース718内の接点と試料インターフェース714内の導電体との間の入力および/または出力信号の移動を含む。光学的通信は、試料インターフェース714内の光学ポータルとセンサインターフェース718内の検出器との間の光の移動を含む。光学的通信は、試料インターフェース714内の光学ポータルとセンサインターフェース718内の光源との間の光の移動も含む。20

**【 0 1 4 5 】**

[00175]プロセッサ722は、温度センサ726から試料温度を受信する。プロセッサ722は、信号発生器724に対して、センサインターフェース718への入力信号を提供するように指令する。光学システムにおいては、センサインターフェース718は、入力信号に応答して、検出器および光源を動作させる。電気化学的システムにおいては、センサインターフェース718は、試料インターフェース714を通じて、試料に対して入力信号を提供する。プロセッサ722は、先に考察したように、試料中の被分析物のレドックス反応に応答して発生した出力信号を受信する。

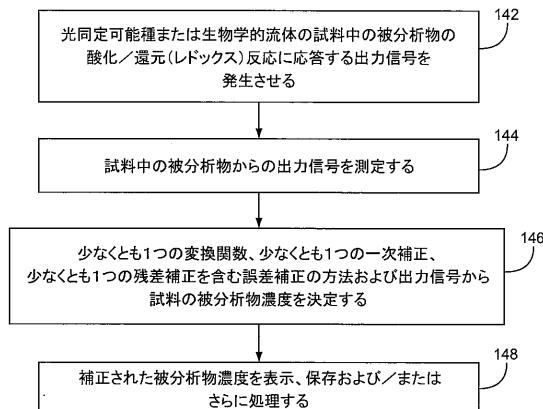
**【 0 1 4 6 】**

[00176]プロセッサ722は、試料の被分析物濃度を決定する。測定装置は、一次補正関数および少なくとも1つの残差補正関数を含む補正を通じて、被分析物濃度と出力信号との相関を調整する。他の補正および関数をプロセッサ722により実行することもできる。30

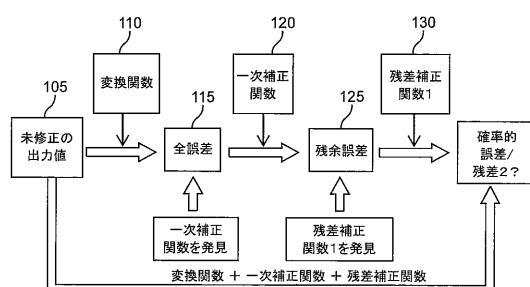
**【 0 1 4 7 】**

[00177]本発明の様々な実施形態を記載したが、当業者には、本発明の範囲内で他の実施形態および実現が可能であることが明らかである。

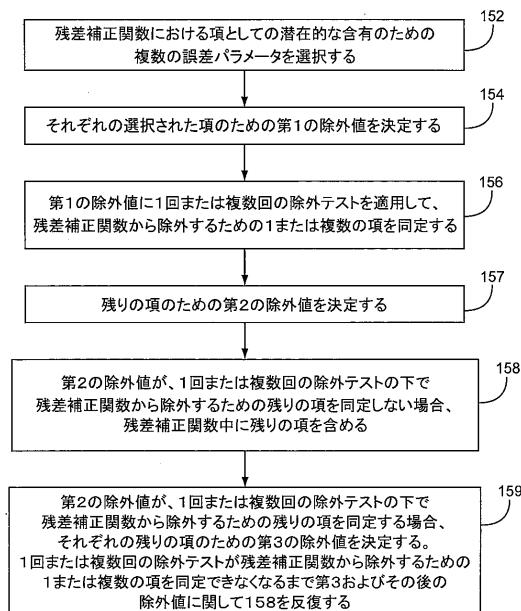
【図1A】



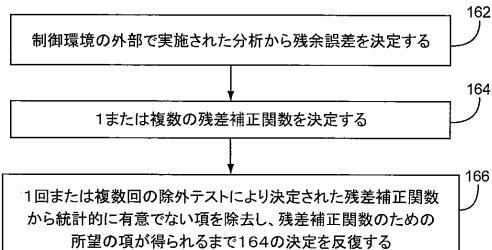
【図1B】



【図1D】



【図1C】



【図2A】

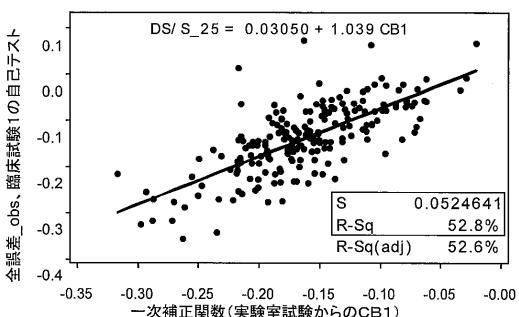


Fig.2A

【図2B】

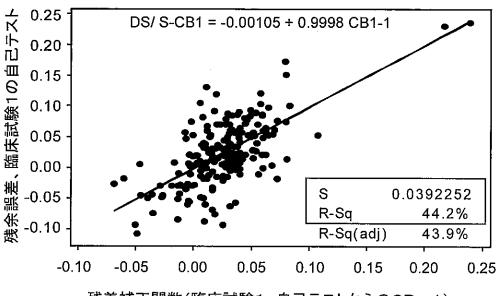


Fig.2B

【図 2 C】

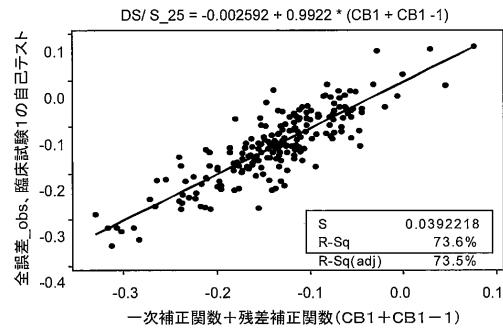


Fig.2C

【図 3 B】

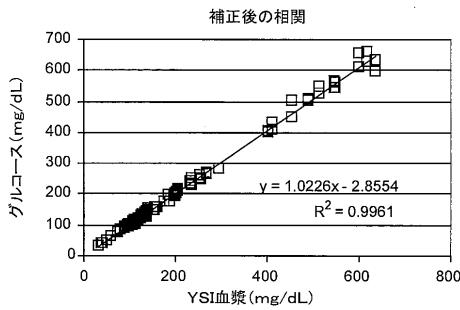


Fig.3B

【図 3 A】

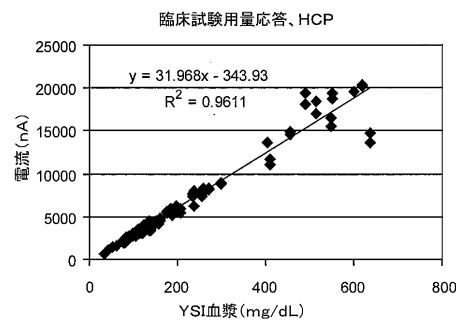


Fig.3A

【図 3 C】

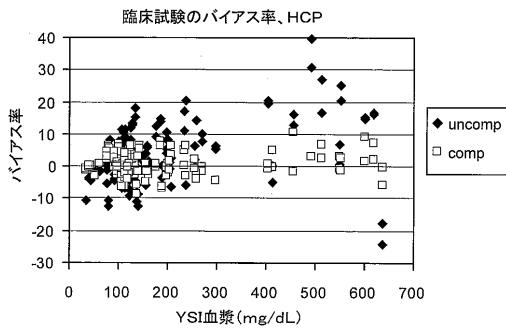


Fig.3C

【図 3 D】

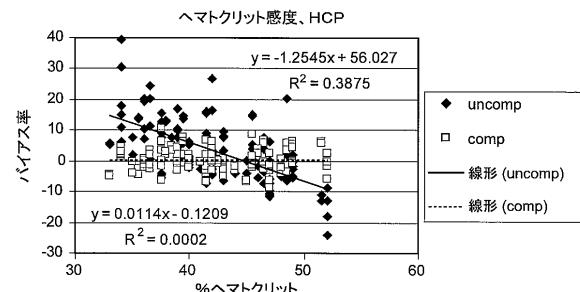


Fig.3D

【図 4 A】

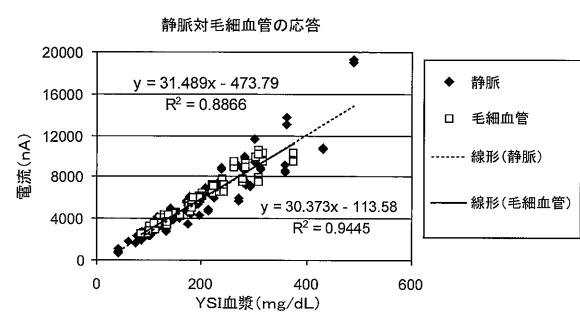


Fig.4A

【図 4 B】

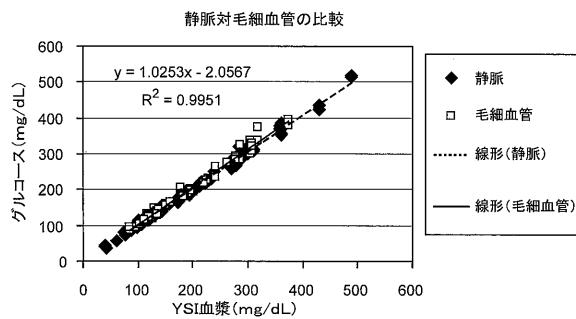


Fig.4B

【図 4 C】

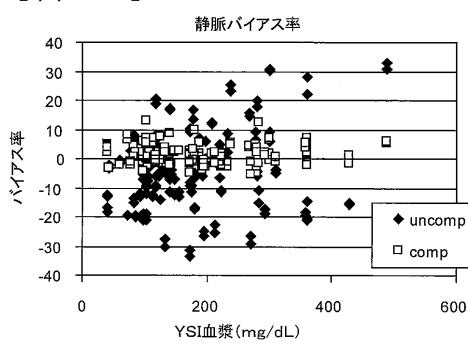


Fig.4C

【図4D】

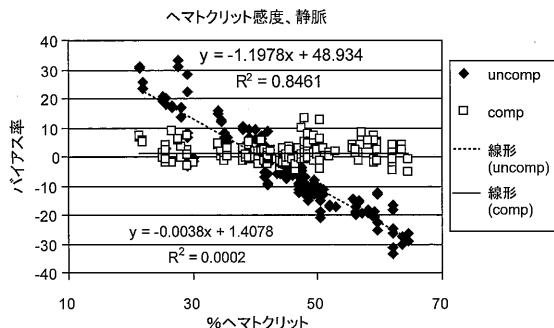


Fig.4D

【図5A】

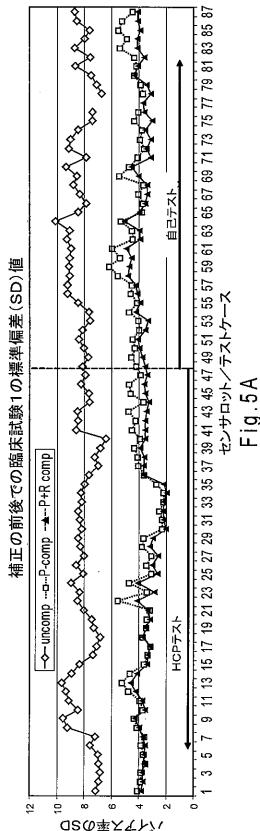


Fig.5A

【図5B】

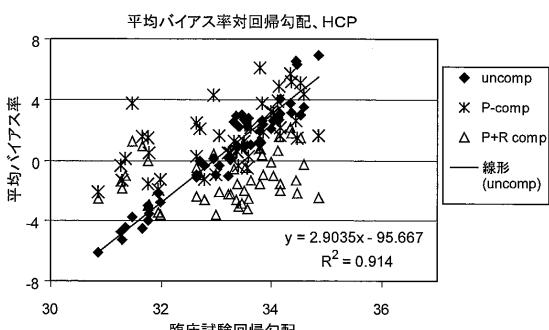


Fig.5B

【図5C】

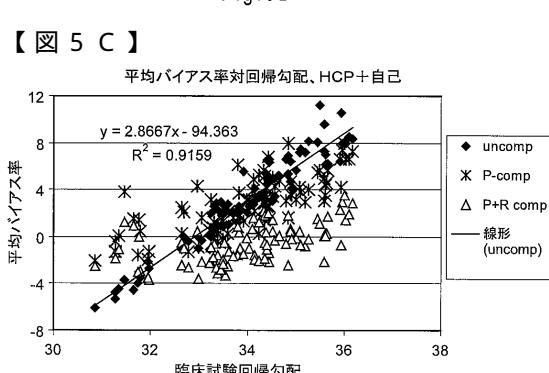


Fig.5C

補正の前後の臨床試験の性能

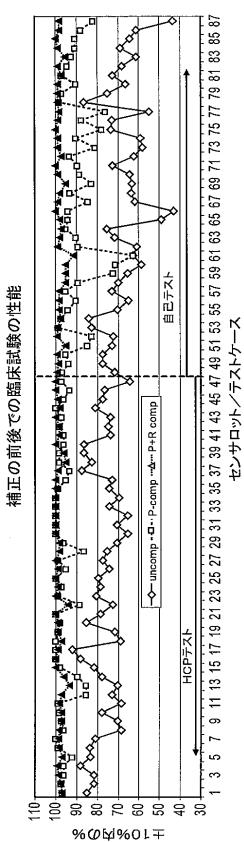


Fig.5D

【図 6 A】

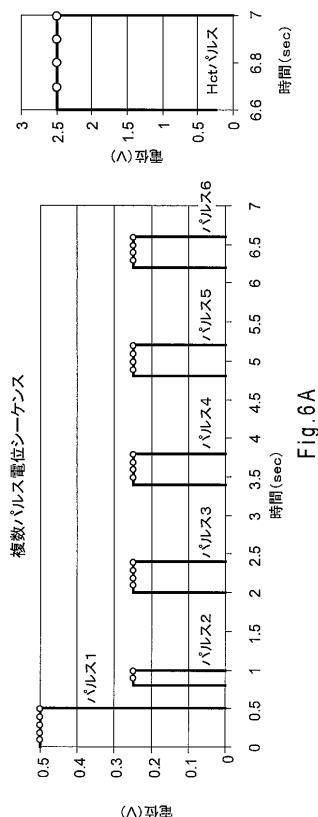


Fig.6A

【図 6 B】

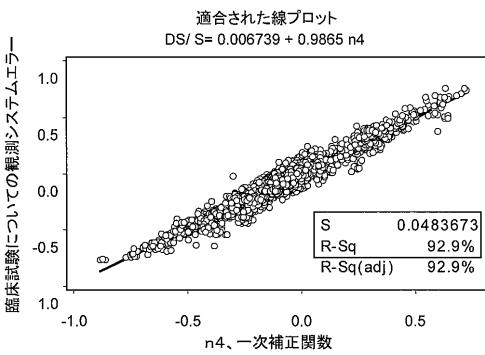


Fig.6B

【図 6 C】

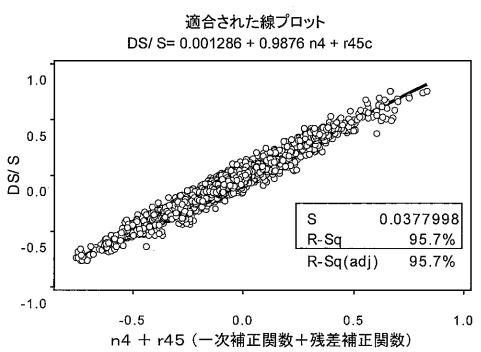


Fig.6C

【図 6 D】

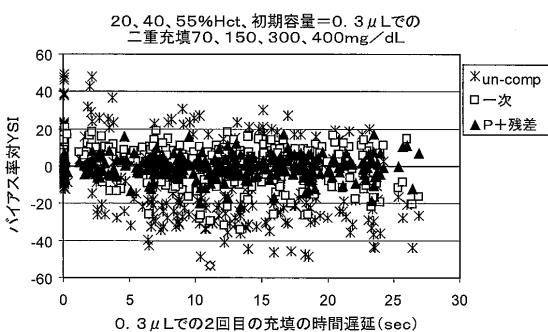


Fig.6D

【図 7 A】

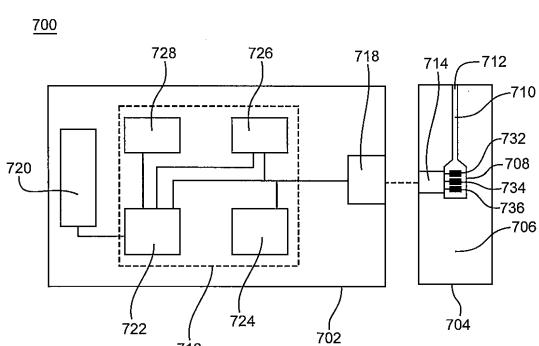


Fig.7A

【図 6 E】

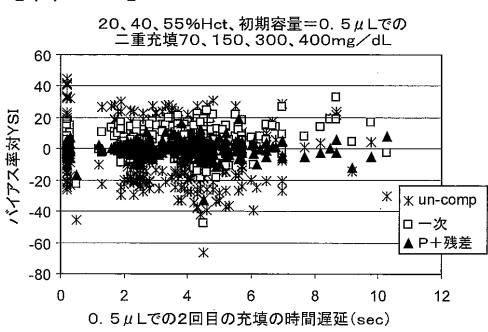


Fig.6E

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
G 0 1 N 27/416 3 8 6 G

(74)代理人 100122644  
弁理士 寺地 拓己  
(72)発明者 ウー , ホワン - ピーン  
アメリカ合衆国インディアナ州4 6 5 3 0 , グレンジャー , ショアライン・ドライブ 1 4 3 7 4  
(72)発明者 ハリソン , バーン  
アメリカ合衆国インディアナ州4 6 5 3 0 , グレンジャー , カウンティ・ロード1 2 9 4 7 0  
(72)発明者 モーラー , エリック  
アメリカ合衆国インディアナ州4 6 6 2 8 , サウス・ベンド , ストーン・ブライア・ドライブ 3  
3 4 5

合議体

審判長 三崎 仁  
審判官 田中 洋介  
審判官 藤田 年彦

(56)参考文献 特表2 0 1 1 - 5 0 6 9 6 6 ( J P , A )  
特表2 0 1 2 - 5 1 1 1 6 0 ( J P , A )  
特開2 0 0 9 - 2 9 4 2 1 3 ( J P , A )  
特表2 0 0 9 - 5 2 8 5 4 0 ( J P , A )  
特開2 0 0 9 - 1 6 8 8 1 5 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

G01N 27/00-27/49  
G01N 21/00-21/83  
G01N 33/66