(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5072182号
(P5072182)

(45)発行日　平成24年11月14日(2012.11.14)　(24)登録日　平成24年8月31日(2012.8.31)

(51)Int.Cl.		F I		
G01N 33/66	(2006.01)	G01N	33/66	A
A61B 5/00	(2006.01)	A61B	5/00	G
A61B 5/145	(2006.01)	A61B	5/00	102C
A61B 10/00	(2006.01)	A61B	5/14	310
		A61B	10/00	U

請求項の数 6　(全 76 頁)

(21)出願番号　特願2004-527992 (P2004-527992)
(86)(22)出願日　平成15年8月8日 (2003.8.8)
(65)公表番号　特表2005-535885 (P2005-535885A)
(43)公表日　平成17年11月24日 (2005.11.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2003/025053
(87)国際公開番号　WO2004/015539
(87)国際公開日　平成16年2月19日 (2004.2.19)
審査請求日　平成18年8月7日 (2006.8.7)
(31)優先権主張番号　60/402,976
(32)優先日　平成14年8月13日 (2002.8.13)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/478,377
(32)優先日　平成15年6月13日 (2003.6.13)
(33)優先権主張国　米国(US)

前置審査

(73)特許権者　504305223
ユニヴァースティ　オブ　ヴァージニア　パテント　ファウンデイション
ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ　ＯＦ　ＶＩＲＧＩＮＩＡ　ＰＡＴＥＮＴ　ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国　２２９０３　ヴァージニア州　シャーロッツヴィル、スウィート　１－１１０、ウエスト　メイン　ストリート　１２２４
１２２４　Ｗｅｓｔ　Ｍａｉｎ　Ｓｔｒｅｅｔ，Ｓｕｉｔｅ　１－１１０，Ｃｈａｒｌｏｔｔｅｓｖｉｌｌｅ，ＶＡ　２２９０３　Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】糖尿病自己管理を推進するための自己モニタリング血糖（ＳＭＢＧ）データを処理するための方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクト

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
第１の予め定められた期間に収集された血糖（ＢＧ）データに基づいて患者のHbA_{1c}を評価するためのシステムであって、
該システムは、
前記血糖（ＢＧ）データを識別するデータベースを維持するように機能するデータベース構成要素と、
プロセッサとを備え、
該プロセッサは、前記収集された血糖（ＢＧ）データを前処理し、前記前処理されたデータに予め定められた少なくとも1つの式を適用してHbA_{1c}を推定し、サンプル選択基準によって前記推定を有効化し、前記推定をユーザに出力するようにプログラムされている。
【請求項２】
第１の予め定められた期間に収集された血糖（ＢＧ）データに基づいて患者のHbA_{1c}を評価するためのシステムであって、
該システムは、
前記患者から血糖（ＢＧ）データを得るように構成された血糖（ＢＧ）獲得メカニズムと、
前記血糖（ＢＧ）データを識別するデータベースを維持するように機能するデータベース構成要素と、
プロセッサとを備え、

該プロセッサは、前記得られた血糖（ＢＧ）データを該血糖（ＢＧ）データから導かれる派生血糖（ＢＧ）データに変換するように前処理し、前記派生血糖（ＢＧ）データに少なくとも1つの式を適用してHbA_{1c}を推定し、サンプル選択基準によって前記推定を有効化し、前記有効化した推定をユーザに出力するようにプログラムされている。

【請求項３】

コンピュータ・システム中の少なくとも１つのプロセッサが第１の予め定められた期間に収集された血糖(ＢＧ)データに基づいて患者のHbA_{1c}を評価することを可能にするコンピュータプログラムロジックを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体であって、

前記コンピュータプログラムロジックは、　前記得られた血糖（ＢＧ）データを該血糖（ＢＧ）データから導かれる派生血糖（ＢＧ）データに変換するように前処理し、

前記派生血糖（ＢＧ）データを予め定められた少なくとも１つの数式に適用してHbA_{1c}を推定し、

サンプル抽出基準により前記推定を有効化し、

前記推定をユーザに出力する

ことを含む。

【請求項４】

第１の予め定められた期間に収集された血糖(ＢＧ)データに基づいて患者のHbA_{1c}を評価するシステムであって、

該システムは、

前記患者から血糖(ＢＧ)データを得るように構成されたＢＧ獲得メカニズムと、

前記血糖(ＢＧ)データを特定するデータベースを維持するように作動するデータベースコンポーネントと、

プロセッサーとを有し、

前記プロセッサーは、前記得られた血糖ＢＧデータを該血糖（ＢＧ）データから導かれる派生血糖（ＢＧ）データに変換するように前処理し、前記収集した血糖(ＢＧ)データのサンプルをサンプル選択基準で有効化し、前記サンプルが有効な場合に前記派生血糖（ＢＧ）データからHbA_{1c}を推定するようにプログラムされている。

【請求項５】

第１の予め定められた期間に収集された血糖(ＢＧ)データに基づいて先のHbA_{1c}情報を必要とすることなく患者のHbA_{1c}を評価するシステムであって、

該システムは、

前記血糖(ＢＧ)データを特定するデータベースを維持するように作動するデータベースコンポーネントと、

プロセッサーとを有し、

前記プロセッサーは、前記得られた血糖（ＢＧ）データを該血糖（ＢＧ）データから導かれる派生血糖（ＢＧ）データに変換するように前処理し、前記収集した血糖(ＢＧ)データのサンプルをサンプル選択基準で有効化し、前記サンプルが有効な場合に前記派生血糖（ＢＧ）データからHbA_{1c}を推定するようにプログラムされている。

【請求項６】

第１の予め定められた期間に収集された血糖(ＢＧ)データに基づいて先のHbA_{1c}情報を必要とすることなく患者のHbA_{1c}を評価するシステムであって、

該システムは、

前記患者から血糖（ＢＧ）データを得るように構成された血糖（ＢＧ）獲得メカニズムと、

前記血糖(ＢＧ)データを特定するデータベースを維持するように作動するデータベースコンポーネントと、

プロセッサーとを有し、

前記プロセッサーは、前記得られた血糖（ＢＧ）データを該血糖（ＢＧ）データから導かれる派生血糖（ＢＧ）データに変換するように前処理し、前記収集した血糖(ＢＧ)データのサンプルをサンプル選択基準で有効化し、前記サンプルが有効な場合に前記派生血糖（

ＢＧ）データからHbA_{1c}を推定するようにプログラムされている。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本システムは、糖尿病の個人の血糖コントロール、特にグリコヘモグロビン(ＨＢＡ$_{1c}$及びＨｂＡ$_{1}$)の予測および低血糖症を招くリスクを評価するコンピュータに基づくシステムおよび方法に関する。
【０００２】
糖尿病コントロールおよび合併症試み(DCCT)（非特許文献１参照）、ストックホルム糖尿病介入研究（非特許文献２参照）、および英国予期される糖尿病研究（非特許文献３参照）、を含む広範囲な研究は、糖尿病の長期間に亘る合併症を防ぐ最も有効な方法が集中的なインスリン療法を使用して、正常範囲内の血糖(BG)レベルを厳密に維持することによるということを繰り返し実証した。
【非特許文献１】DCCT研究グループ(DCCT Research Group)：インスリン依存性糖尿病の長期的合併症の発生および進行に関する糖尿病の集中治療の影響。ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン（New England Journal of Medicine）329: 978-986,1993
【非特許文献２】リチャード・ピー・Phil M:ストックホルム糖尿病介入研究での長期的な強められた従来のインスリン療法中の死と治療の副作用、糖尿病、43: 313-317,1994
【非特許文献３】英国予期される糖尿病研究会(UK Prospective Diabetes Study Group):タイプ２糖尿病(UKPDS 34)を持った患者中の合併症上のメトホルミンを備えた集中的な血糖コントロールの影響、ランセット、352: 837-853,1998
【０００３】
しかしながら、同様な研究は、集中的なインスリン療法のいくつかの悪影響をさらに文書化した。その最多の急性は頻繁な重い低血糖症(SH)および自己医療を妨げ回復に外的援助を要求する神経低糖症のエピソードとして定義された条件の増加したリスクである（非特許文献４および５参照）。SHが事故、昏睡および死などに帰着する場合があるので、患者およびヘルスケアプロバイダーは集中治療を続けることを思いとどまる。それゆえ、低血糖症は、改善された血糖コントロールへの主な障害であると確認された（非特許文献６参照）。
【非特許文献４】DCCT研究グループ（DCCT Research Group):糖尿病コントロールおよび合併症試みでの重い低血糖症の疫学、アメリカン・ジャーナル・オブ・メディシン、90: 450-459,1991
【非特許文献５】DCCT研究グループ（DCCT Research Group）:糖尿病コントロールおよび合併症試みにける低血糖症、糖尿病、46: 271-286,1997
【非特許文献６】クライヤーPE(Cryer PE): 低血糖症は糖尿病管理における制限因子である。Diabetes Metab Res Rev、15: 42-46,1999
【０００４】
したがって、糖尿病患者は、低血糖症のそれらのリスクを増加させずに、厳密な血糖コントロールを維持する生涯の最適化問題に直面する。この問題と関係する主な挑戦は、患者の血糖コントロールおよび低血糖症のそれらのリスクの両方を評価することができ、それらの日常の環境に適用することができる、単純で信頼できる方法の生成である。
【０００５】
グリコヘモグロビンが糖尿病（タイプＩあるいはタイプＩＩ）を持った個人の血糖コントロールのためのマーカーであることは20年以上も前から周知であった。多数の研究者はこの関係を調査し、前の２か月の間にグリコヘモグロビンが患者の平均BGレベルを一般に反映することを知った。大多数の糖尿病患者では、BGレベルが時間とともに相当に変動するので、長日月上の安定したグルコース制御にいると知られていた患者の中でのみ統合グルコース制御とHbA1cの実際の関係が観察されるであろうことが示唆された。
【０００６】

そのような患者に関する初期の研究は、５週間前における平均BGとHbA1cとの間のほとんど決定論的な関係を生んだ。この曲線から成る関連は、0.98の相関係数をもたらした（非特許文献７参照）。1993年には、DCCTが、HbA1cがゴールド・スタンダード・グリコヘモグロビン分析評価に対する「論理的な指名候補者」であると結論を下し、また、DCCTは、前の平均のBGとHbA1cとの線形関係を築いた。

【非特許文献７】アベイ　スベンドセン　ピー（Aaby Svendsen P）、ラウリッエン　ティ（Lauritzen T）、ソエガード　ユー（Soegard U）、ネルアップ　ジェイ（Nerup J）(1982)、タイプ1(インシュリン依存)糖尿病中のグリコヘモグロビンおよび定常的な平均血糖濃度、Diabetologia、23,403- 405

【非特許文献８】サンティアゴ　ゼイブイ（Santiago JV）(1993)、糖尿病コントロールおよび合併症試み、糖尿病、からの教訓、42,1549-1554

【０００７】

ガイドラインは、7%のHbA1cは8.3 mM(150mg/dl)の平均BGに対応し、9%のHbA1cは11.7 mM(210mg/dl)の平均のBGに対応し、またHbA1cの1%の増加は1.7 mM(30のMG/DL、2)の平均BGの増加に対応することを示して、開発されていた。DCCTは、さらに平均のBGを直接測定することが実際的でないので一つが患者の単一の簡易検査(すなわちHbA1c)を備えた血糖コントロールを評価するかもしれないことを示唆した。しかしながら、研究は、HbA1cが低血糖症に敏感ではないことを明白に実証する。

【０００８】

確かに、患者の任意のデータからSHの即時のリスクの信頼できる予測値はない。DCCTは、SH、低HbA1cおよび低血糖症不知のような既知の変数から、将来のSHのわずか約8%を予言することができるかもしれないと結論を下した。最近の1つの調査は、この問題の現在の臨床状態を詳述し、SH(それは患者およびそれらのヘルスケア・プロバイダーに利用可能である)を防ぐためにオプションを提供する（非特許文献９参照）。

【非特許文献９】ボリ（Bolli、GB）:タイプＩの糖尿病の集中治療および非集中治療における低血糖症の問題をどのように改善するか。糖尿病ケア(Diabetes Care)、22、補足2: B43- B52,1999

【０００９】

現代のホームBGモニタは、BG(SMBG)の自己モニタリングによる頻繁なBG測定のための手段を提供している。しかしながら、SMBGに関する問題は、BGモニタによって収集されたデータとHbA1cおよび低血糖症との間にミッシング・リンクがあるということである。言いかえれば、HbA1cを評価し、SMBG測定に基づいた切迫した低血糖症を認識する信頼できる方法は現在ない。

【非特許文献１０】ブレマー・ティ（Bremer T）およびゴウ・ディエイチ（Gough DA）:血糖は前の値から予測可能か。データのための教唆。糖尿病48 : 445-451,1999

【００１０】

したがって、この発明の目的は、低血糖症の短期・長期的なリスクおよび高血糖の長期的なリスクを予言するために使用される、HbA1c、およびSMBGデータからの低血糖症のリスクを評価するための別個であるが互換性をもつ３つのアルゴリズムを提供することによってミッシングリンクを提供することである。

【００１１】

発明者は、慣例的に利用可能なSMBGデータとHbA1cの評価と間のミッシングリンクならびに低血糖症のリスクの1つの理由は、糖尿病研究で使用されるデータ収集および臨床の評価の洗練された方法は糖尿病に特有かつ数学的に洗練された統計的処理に希に支援される、ということである、ということを以前報告した。

【００１２】

BGデータの特定の分配を考慮に入れる統計分析の必要に応答して、発明者は、以下のように働く血糖測定スケールの対称化形質転換を開発した（非特許文献１１参照）。DCCTの推薦によれば、糖尿病を煩う人の、オイグリセミックレンジとして知られた、目標BGレンジは、3.9～10 mMであり、BGが3.9 mM以下の場合に低血糖症が生じ、また高血糖は、BGが

10 mMを超える場合である（非特許文献１２ご参照）。不運にも、このスケールは数的に非対称である--高血糖のレンジ(10～33.3mM)は低血糖のレンジ(11～3.9mM)より広く、また、オイグリセミックレンジ(3.9～10mM)はスケール内にセンタリングされない。発明者は、2つのパラメーターの分析的なフォームを有する、BGレンジ[1.1, 33.3]上で定義される連続関数である、形質転換f(BG)の導入により、この非対称を修正する:

$$f(BG,\alpha,\beta)=[(\ln(BG))^{\alpha}-\beta],\ \alpha,\beta>0$$

そしてそれは次の仮定を満たす。

A1:f(33.3,α,β)=-f(1.1,α,β) および

A2:f(10.0,α,β)=-f(3.9,α,β)

【非特許文献１１】コバチェフ　ビイピー（Kovatchev BP）、コックス　ディジェイ(Cox DJ)、ジェンダー-フレデリック　エルエイ(Gender-Frederick LA)およびダブリュエルクラーク(WL Clarke)(1997)、血糖測定スケールのシンメタイゼイションおよびその応用、糖尿病ケア、20,1655-1658

【非特許文献１２】DCCT研究グループ(1993):インスリン依存性糖尿病の長期的合併症の発生および進行に関する糖尿病の集中治療の影響。ニューイングランド・オブ・ジャーナル・オブ・メディシン（New England Journal of Medicine）、329, pp 978-986)

【００１３】

次に、f(.)に3番めのスケーリング・パラメーターを掛けて、－√10および√10で変換されたBGレンジの極小および極大値をそれぞれ固定する。標準正規分布を備えた確率変数が間隔 [-√10 and √10]の内の値の99.8%を持つので、これらの値は便利である。もしBGがmmol/lで測定され、仮定AlおよびA2に関して数的に解決された時、関数 f (BG, α,β)のパラメーターはα=1.026,β=1.861である、そしてスケーリングパラメーターはγ=1.794である。それに代えてBGがmg/dlで測定される場合、パラメーターはα=1.084、β=5.381およびγ=1.509として計算される。

【００１４】

したがって、BGがmmol/lで測定される場合、対称化する形質転換は f(BG)=1.794[In(BG))$^{1.026}$であり、また、BGがmg/dlで測定される場合、対称化する形質転換はf(BG)=1.509[In(BG))$^{1.084}$-5.381]である。

【００１５】

対称化する形質転換f(.)に基づいて、発明者は、SMBG測定からの低血糖症のリスクを評価するための新しい手段である、低いBGインデックスを導入した（非特許文献１３ご参照）。一連のSMBGデータが与えられると、低BGインデックスは、f(BG) <0あるいは0の値で得られた10.f(BG)^{2}の平均として計算される。さらに、低BGインデックス法に対称に計算された高BGインデックスが提案されたが、このインデックスはその実用化されなかった。

【非特許文献１３】コックス　ディジェイ（Cox DJ）、コバチェブ　ビーピー（Kovatchev BP）、ジュリアン　ディエム（ Julian DM）、ゴンダー-フレデリック　エルエイ（Gonder-Frederic LA）、ポロンスキ　ダブリュエイチ（Polonsky WH）、シュルンツ　ディジイ（Schlundt DG）、クラーク　ダブリュエル（Clarke WL）:IDDMの中の重い低血糖症の頻度は自己モニタリング血糖データから予測することができる。ジャーナル・オブ・クリニカル・エンドクリノロジ・アンド・メタボリズム（Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism）、79:1659-1662,1994, コバチェブ　ビーピー（Kovatchev BP）、コックス　ディジェイ（Cox DJ）、ゴンダー-フレデリック　エルエイ（Gonder-Frederic LA）、ヤング-ハイマン　ディ（Young-Hyman D）、シュルンツ　ディ（Schlundt D）、クラーク　ダブリュエル（Clarke WL）、IDDMを持った成人の間の重い低血糖症のためのリスクの評価:低い血糖インデックスの確認、糖尿病ケア21:1870-1875、1998.

【００１６】

回帰モデルにおいて低BGインデックスを使用して、発明者は、SH履歴およびSMBGデータに基づいて、後の6か月にSHエピソードの分散の40%を占めることができ、そして後に46%までこの予測を増強することができた。

【非特許文献１４】コバチェフ　ビーピー（Kovatchev BP）、ストラウメ　エム（Straum

e M）、ファーヒ　エルエス（Farhi LS）、コックス　ディジェイ（Cox DJ）:血糖推移速度および重い低血糖症との関係の推定。糖尿病、48:補足、A363、1999
【００１７】
さらに、発明者は、HbA1cとSMBGに関する幾つかのデータを開発した。
【非特許文献１５】コバチェフ　ビーピー（Kovatchev BP）、コックス　ディジェイ（Cox DJ）、ストラウメ　エム（Straume M）、フェリ　エルエス（Farhy LS）、グリコヘモグロビンを備えた自己モニタリング血糖プロフィール協会（Associationof Self-monitoring Blood Glucose Profiles with Glycosylated Hemoglobin）、メソッド　イン　エンジモロジイ（Methods in Enzymology）vol. 321:数的なコンピュータ方法(Numerical Computer Methods)およびPart C、マイケル　ジョンソン（Michael Johnson）およびルドビッグ　ブランド（Ludvig Brand,Eds)、アカデミック　プレス、NY;2000)
【特許文献１６】ＥＰ　０　８８１　４９５
【００１８】
これらの開発はこの発明の理論的な背景の一部になった。これをもたらすために、次のセクションに記述されるように、実践への理論、いくつかの重要な理論的コンポーネントが、とりわけ、加えられた。３つの方法が、HbA1c(低血糖症のための長期的・短期のリスク)の評価の利用するのために特に開発された。これらの方法の開発は、それに限定されないが、300,000を越えるSMBG測定値、HbA1cの重い低血糖症および決定の記録を含む、８６７名の糖尿病患者のデータの詳細解析に基づくものであった。
【００１９】
発明者は、従来の方法に関連した前述の限界を改善し、かつそれによって患者の血糖コントロールおよび低血糖症のそれらのリスクの両方を評価することができ、それらの日常の環境に適用することができる、単純で信頼できる方法を提供しようと努力した。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【００２０】
その発明は、糖尿病中の血糖コントロールの2つの最も重要なコンポーネントであるHbA1cおよび低血糖症のリスクに、日常集めたSMBGデータから、データ分析方法および同時評価用のコンピュータベースのシステムを含む。本文書では、BG(SMBG)の自己モニタリングは糖尿病患者の自然環境で血糖の決定のための任意の方法として定義され、常時モニタリング技術の出現により使用される方法と同様に、慣習的に200-250のBG測定値を格納する現代のSMBGデバイスによって使用される方法を含んでいる。SMBGのこの広い定義が与えらると、本発明は、同様な特徴による将来の常時監視デバイスの補強と同様に低血糖症の増加したリスクのHbA1cおよび期間の両方を予言することができる知的なデータ翻訳コンポーネントの導入により、既存の家庭用血糖モニタ装置(しかしそれに制限されない)の補強に直接関係する。
【課題を解決するための手段】
【００２１】
発明の1つの側面は、収集されたSMBGデータ(例えば約4-6週)の予め定められた期間からHbA1cを評価するための方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクトを含む。1つの実施形態では、本発明は、予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者のHbA1cを評価する、コンピューター化された方法およびシステムを提供する。方法(あるいはシステムあるいはコンピュータ使用可能なミディアム)は、第1の予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者のHbA1cを評価することを含む。この方法は、データを前処理すること、4つの予め定められた方程式の少なくとも1つを使用してHbA1cを評価すること、およびサンプル抽出基準で評価を確認すること、として定義された数式の予め定められたシーケンスを使用して、HbA1cを評価するためにデータを準備することを含む。
【００２２】
発明の別の側面は、重い低血糖症(SH)用の長期的な可能性の評価のための方法、システ

ムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクトを含む。この方法は、予め定められた期間(例えば約4-6週)からのSMBG測定値を使用し、次のおよそ6か月以内のSHのリスクを予想する。1つの実施形態では、本発明は、予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者の重い低血糖症(SH)用の長期可能性を評価する、コンピューター化された方法およびシステムを提供する。本方法(あるいはシステムあるいはコンピュータ使用可能なミディアム)は、予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者の重い低血糖症(SH)か中位の低血糖症(MH)の長期可能性を評価することを含む。この方法は、収集されたBGデータに基づいてLBGIを計算すること、および計算されたLBGIに基づいて予め定められた数式を使用して将来のSHエピソードの数を評価すること、を含む

【００２３】

本発明の更に別の側面では、低血糖症の増加したリスクの24時間の期間(あるいは他の選択された期間)を識別するための方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクトを含む。これは前の24時間に収集されたSMBG測定値を使用して、低血糖症の短期のリスクを演算することによって遂行される。1つの実施形態では、本発明は、予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者の重い低血糖症(SH)の短期リスクを評価する、コンピューター化された方法およびシステムを提供する。本方法(あるいはシステムあるいはコンピュータ使用可能なミディアム)は、予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者の重い低血糖症(SH）の短期可能性を評価することを含む。本方法は、収集したBGデータに基づいてスケール値を計算すること、および各BGデータの低BGリスク価値(RLO)を計算すること、を含む。

【００２４】

本発明の実施形態の１側面では、第１の予め定められた期間に収集した血糖(ＢＧ)データに基づいて患者のHbA_{1c}を評価するための方法（あるいはこれに代わるコンピュータプログラム）を含む。この方法は、予め定められた一連の数式を用いてHbA_{1c}を推定するためのデータを準備することを含む。その数式は、前記データを前処理する、サンプル選択基準による前記ＢＧデータのサンプルを有効化する、およびサンプルが有効な場合にHbA_{1c}を推定する、ものとして定義されている。

本発明の実施形態の１側面では、第１の予め定められた期間に収集した血糖(ＢＧ)データに基づいて患者のHbA_{1c}を評価するためのシステムを含む。このシステムは、前記血糖（ＢＧ）データを特定するデータベースを維持するように機能するデータベース構成要素と、プロセッサとを備え、該プロセッサは、前記データを前処理するように定義された予め定められた一連の数式を用いてHbA_{1c}を推定する前記データを準備するようにプログラムされている。前記数式は、前記データを前処理する、サンプル選択基準で前記血糖(ＢＧ)データのサンプルを有効化する、サンプルが有効な場合にHbA_{1c}を推定する、ものとして定義されている。

本発明の実施形態の１側面では、第１の予め定められた期間に収集した血糖(ＢＧ)データに基づいて患者のHbA_{1c}を評価するためのシステムを含む。該システムは、前記患者からの血糖(ＢＧ)データを得るように構成された前記血糖(ＢＧ)獲得メカニズムと、前記血糖(ＢＧ)データを識別するデータベースを維持するように機能するデータベース構成要素と、プロセッサとを備えている。該プロセッサは、前記データを前処理するように定義された予め定められた一連の数式を用いてHbA_{1c}を推定する前記データを準備するようにプログラムされている。前記数式は、前記データを前処理する、サンプル選択基準で前記血糖(ＢＧ)データのサンプルを有効化する、サンプルが有効な場合にHbA_{1c}を推定する、ものとして定義されている。

本発明の実施形態の１側面では、第１の予め定められた期間に収集した血糖(ＢＧ)データに基づいて、先のHbA_{1c}情報を必要とすることなく、患者のHbA_{1c}を評価するための方法（あるいはこれに代わるコンピュータプログラム）を含む。この方法は、予め定められた一連の数式を用いてHbA_{1c}を推定するためのデータを準備することを含む。その数式は、前記データを前処理する、サンプル選択基準による前記血糖(ＢＧ)データのサンプルを有効化する、およびサンプルが有効な場合にHbA_{1c}を推定する、ものとして定義されている。

本発明の実施形態の１側面では、第１の予め定められた期間に収集した血糖(ＢＧ)データに基づいて、先のHbA_{1c}情報を必要とすることなく、患者のHbA_{1c}を評価するためのシステムを含む。このシステムは、予め定められた一連の数式を用いてHbA_{1c}を推定するためのデータを準備することを含む。その数式は、前記データを前処理する、サンプル選択基準による前記血糖(ＢＧ)データのサンプルを有効化する、およびサンプルが有効な場合にHbA_{1c}を推定する、ものとして定義されている。該システムは、前記血糖(ＢＧ)データを特定するデータベースを維持するように作動するデータベースコンポーネントと、プロセッサーとを有する。前記プロセッサーは、予め定められた一連の数式を用いてHbA_{1c}を推定する前記データを準備するようにプログラムされている。前記数式は、前記データを前処理する、サンプル選択基準で前記血糖(ＢＧ)データのサンプルを有効化する、前記サンプルが有効な場合にHbA_{1c}を推定するものとして定義されている。

本発明の実施形態の１側面では、第１の予め定められた期間に収集された血糖(ＢＧ)データに基づいて、先のHbA_{1c}を必要とすることなく患者のHbA_{1c}を評価するシステムを含む。このシステムは、前記血糖(ＢＧ)データを特定するデータベースを維持するように作動するデータベースコンポーネントと、プロセッサーとを有する。前記プロセッサーは、予め定められた一連の数式を用いてHbA_{1c}を推定する前記データを準備するようにプログラムされている。前記数式は、前記データを前処理する、サンプル選択基準で血糖(ＢＧ)データのサンプルを有効化する、前記サンプルが有効な場合にHbA_{1c}を推定するものとして定義されている。

本文書の全体にわたって議論された他の側面に加えて本発明のこれらの側面も、糖尿病を持った個人の血糖コントロールに関する連続的な情報、および低血糖症のリスクの増強されたモニタリングを提供するために統合することができる。

【００２５】

これらおよび他のオブジェクトは、ここに示された発明の利点および特徴に加えて、後述の説明、図面およびクレームからより明白になるだろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２６】

本発明は、それに限定されるものではないが、糖尿病患者の血糖コントロールの評価のための正確な方法の生成を可能にし、方法の限界成分を計算するのに使用されるファームウエアおよびソフトウェア・コードを含む。HbA1c、SHの長期的な可能性および低血糖症の短期のリスクを評価する発明方法は、後に本文書で議論されるように、収集された広範囲なデータに基づいて検証される。最後に、これらの方法の側面は構造化したディスプレイあるいはマトリックスで組み合わせることができる。

【００２７】

Ｉ．HbA1cの評価

【００２８】

本発明の1つの側面は、収集されたSMBGデータ(例えば4-6週)の予め定められた期間から、ＨｂA1cの評価のための方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクトを含む。1つの実施形態では、本発明は、予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者のHbA1cを評価する、コンピューター化された(あるいは他のタイプの)方法およびシステムを提供する。本方法は、第1の予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者のHbA1cを評価することを含み、該方法は、数式の前もって定義したシーケンスを使用して、HbA1cを評価するためにデータを準備することを含む。その数式は、データの前処理、4つの予め定められた方程式の少なくとも1つを使用するHbA1cの評価、およびサンプル抽出基準による評価の確認として定義される。第1の予め定められた期間は約60日である、あるいはこれに代えて第1の予め定められた期間は、約45日から約75日までであり、あるいは約45日から約90日までであり、あるいは望まれた期間である。各患者のためのデータを予備的処理をすることには、全血BG mg/dlへのプラズマの変換と、mmol/lのユニットへのmg/dlで測定されたBGの変換と、低血糖インデックス(RL01)および高血糖インデックス(RHI1)の計算と、を含む。各患者のためのデータの予備的処理は、以下のよう

に定義された予め定められた式を使用する：BG=PLASBG(mg/dl)/1.12による全血BG mg/dlへのプラズマの変換、BGMM=BG/18によって、mmol/lのユニットへのmg/dlで測定されたBGの変換、および低血糖インデックス(RLO1)および高血糖インデックス(RHI1)の計算。さらに前記データの予備的処理は、次のように定義された予め定められた数式を使用する：スケール=[ln(BG)]$^{1.0845}$-5.381(ここにBGはmg/dlのユニットで測定される)；Risk1=22.765(スケール)^{2}、ここに、RiskLO=Risk1、もし(BGが約112.5未満であれば)、したがって、LBGIのリスクは存在し、そうでなければRiskLO=0；RiskHI=Risk1、もし(BGは約112.5より大きい)、したがって、HBGIのリスクは存在し、そうでなければRiskHI=0；BGMM1=患者1人当たりのBGMMの平均；RLO1=患者1人当たりのRiskLOの平均；RHI1=患者1人当たりのRiskLOの平均；　L06=RiskLOの平均、その夜の測定値のためのみに計算、もし夜に測定値がなければ欠如;N06、N12、N24はタイムインターバル中のSMBG測定値のパーセンテージである;NC1＝第1の予め定められた期間におけるSMBG測定の総数;そしてNDAYS＝前記第1の予め定められた期間におけるSMBG測定値の日数。N06、N12、N24は、それぞれ約0-6:59時の間、約7-12:59時の間、および約18-23:59時の間のタイムインターバルにおけるSMBG測定のパーセンテージ、あるいは他の希望のパーセンテージおよびインターバル数である。

【００２９】

本方法は、さらに予め定められた数式を使用して患者の計算されたハイBGインデックスに応じてグループを割り当てることを含む。この式は以下のように定義される：もしＲＨＩ1≦約5.25あるいはＲＨＩ1≧約16であれば、その割り当てられたグループ＝0、もしＲＨＩ1＞約5.25かつＲＨＩ1＜約7.0であれば、その割り当てられたグループ＝１、もしＲＨＩ1≧約7.0あるいはＲＨＩ1＜約8.5であれば、その割り当てられたグループ＝2、そしてもしＲＨＩ1≧約8.5あるいはＲＨＩ1＜約16であれば、その割り当てられたグループ＝3。

【００３０】

次に、前記方法は、次のように定義された予め定められた数式を使用して、評価を提供することを含む:Ｅ0＝0.55555*ＢＧＭＭ1+2.95、Ｅ1＝0.50567*ＢＧＭＭ+0.074*Ｌ06+2.69、Ｅ2＝0.55555*ＢＧＭＭ1-0.074*Ｌ06+2.96、Ｅ3＝0.44000*ＢＧＭＭ1+0.035*Ｌ06+3.65;もしグループ＝1であれば、ＥＳＴ2＝Ｅ1、もしグループ＝2であれば、ＥＳＴ2＝Ｅ2、もしグループ＝3であれば、ＥＳＴ2＝Ｅ3、そうでなければＥＳＴ2＝Ｅ0。

【００３１】

前記方法は、更に、次のように定義された予め定められた数式を使用する前記評価の更なる補正をすることを含む:もしＬ06が見当たらなければ、ＥＳＴ2＝Ｅ0、もしＲＬＯ1≦約0.5かつＲＨＩが約2.0であれば、ＥＳＴ2＝Ｅ0-0.25、もしＲＬＯ1≦約2.5かつＲＨＩが＞約26であれば、ＥＳＴ2＝Ｅ0-1.5*RLO1、もしＲＬＯ1/ＲＨＩ1≦約0.25、かつL06＞約1.3であれば、ＥＳＴ2＝ＥＳＴ2-0.08。

【００３２】

前記第1の予め定められた期間に収集したＢＧデータに基づいて患者のＨｂＡ1ｃを評価することは、次のように定義された4つの予め定められた数式の少なくとも1つを使用して、ＨｂＡ１ｃを評価することによって可能である。

ａ）ＨｂＡ１ｃ＝上で定義されあるいは補正されたＥＳＴ2、または

ｂ）ＨｂＡ１ｃ＝0.809098*ＢＧＭＭ1＋0.064540*ＲＬＯ1－0.151673*ＲＨＩ1＋1.873325、但し、ＢＧＭＭ1は前記平均ＢＧ(ｍｍｏｌ/ｌ)、ＲＬＯ1は前記低ＢＧインデックス、ＲＨＩ1は前記高ＢＧインデックス、または

ｃ）HbA1c＝0.682742*ＨＢＡ0 ＋ 0.054377*ＲＨＩ1 ＋ 1.553277、但し、ＨＢＡ0は、前記評価に先立った第２の予め定められた期間頃に得られた以前のレファレンスHbA1c測定値であり、ＲＨＩ1＝は前記高ＢＧインデックスである、または

ｄ）HbA1c＝0.41046*ＢＧＭＭ ＋ 4.0775、但し、ＢＧＭＭ1は前記平均ＢＧ(ｍｍｏｌ／ｌ)である。

【００３３】

HbA1c評価のサンプル抽出基準を用いた評価の確認は、前記第１の予め定められた期間

のサンプルが次の４つの基準の少なくとも1つに適合する場合にのみ達成される、
ａ）テスト頻度基準、ただし前記第1の予め定められた期間サンプルが少なくとも１日当たり約１．５ないし約２．５テストを含む場合、
ｂ）代替テスト頻度基準、ただし前記予め定められた期間サンプルが約１．８の測定／日の平均頻度を備えた測定を備えた少なくとも1つの第３の予め定められたサンプル期間を含む場合のみ、
ｃ）データ基準-1の偶然性、ただし前記HbA1c評価が、比率（ＲＬＯ1／ＲＨＩ1）≧約0.005である場合にのみ有効化されあるいは表示される、ここにＲＬＯ1は請求項６の前記低ＢＧインデックス、ＲＨＩ1は請求項６の高ＢＧインデックスである、
ｄ）データ基準-2の偶然性、ただし比率（ＮＯ6）≧約３%の場合にのみHbA1c評価は有効化されるか表示され、ここにＮＯ6は、請求項６の夜の間の測定のパーセンテージである。前記第３の予め定められた期間は、少なくとも約３５日、約３５日ないし約４０日、約３５日ないしほぼ前記第１の予め定められた期間、あるいは希望する期間である。

【００３４】

II．重い低血糖症(Severe Hypoglycemia)(SH)の長期的可能性。

【００３５】

本発明の別の側面は、重い低血糖症(SH)の長期的可能性の評価のために方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクトを含む。この方法は、予め定められた期間(例えば約4-6週)のSMBG測定を使用し、次のおよそ6か月以内のSHのリスクを予想する。1つの実施形態では、発明は、予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者に重い低血糖症(SH)の長期可能性を評価するためにコンピューター化された方法(あるいは他のタイプ)およびシステムを提供する。予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者に重い低血糖症(SH)あるいは中位の低血糖症(MH)の長期可能性を評価する方法は、次のものを含む:前記収集されたBGデータに基づいたLBGIの計算;および前記計算されたLBGIに基づいて予め定められた数式を使用して将来のSHエピソードの数を評価すること。前記計算されたLBGIは、次のように時点t1, t2...,tnで得られた、一連のBG測定 x1, x2,...xnから数学上定義される:

【数１】

$$LBGI = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} lbgi(x_i;2)$$

但し、ただし、ｌｂｇｉ（ＢＧ；ａ）＝10．ｆ（ＢＧ）^{a}、もしｆ（ＢＧ）＞0およびさもなければ0、重みを加えるパラメーターａ＝約2　（あるいは他の重みを加えるパラメータ）。

【００３６】

予め定められたリスクカテゴリー（ＲＣＡＴ）が定義され、該リスク・カテゴリー（ＲＣＡＴ）のそれぞれは、ＬＢＧＩの値の範囲を表すものであり、前記ＬＢＧＩは前記リスク・カテゴリー（ＲＣＡＴ）の少なくとも1つへ割り当てられる。該リスク・カテゴリー（ＲＣＡＴ）は以下のように定義される、
カテゴリー１、ここに前記ＬＢＧＩは約0.25未満である、
カテゴリー２、ここに前記ＬＢＧＩは約0.25と約0.50の間である、
カテゴリー３、ここに前記ＬＢＧＩは約0.50と約0.75の間である、
カテゴリー４、ここに前記ＬＢＧＩは約0.75と約1.0の間である、
カテゴリー５、ここに前記ＬＢＧＩは約1.0と約1.25の間である、
カテゴリー６、ここに前記ＬＢＧＩは約1.25と約1.50の間である、
カテゴリー７、ここに前記ＬＢＧＩは約1.5と約1.75の間である、
カテゴリー８、ここに前記ＬＢＧＩは約1.75と約2.0の間である、

カテゴリー９、ここに前記ＬＢＧＩは約2.0と約2.5の間である、
カテゴリー１０、ここに前記ＬＢＧＩは約2.5と約3.0の間である、
カテゴリー１１、ここに前記ＬＢＧＩは約3.0と約3.5の間である、
カテゴリー１２、ここに前記ＬＢＧＩは約3.5と約4.25の間である、
カテゴリー１３、ここに前記ＬＢＧＩは約4.25と約5.0の間である、
カテゴリー１４、ここに前記ＬＢＧＩは約5.0と約6.5の間である、
カテゴリー１５、ここに前記ＬＢＧＩは約6.5を超える。

【００３７】

次に、前記各割り当てられたリスク・カテゴリー（ＲＣＡＴ）についてそれぞれＳＨエピソードの選択数を招く可能性が定義される。更に、次式：$F(x)=1-\exp(-a.x^b)$、ｘ>0のすべてについて、さもなければ0、但し、ａ＝約-4.19、ｂ＝約1.75 (aおよび／またはbは他の任意の値でもよい)を使用して、前記割り当てられたリスク・カテゴリー（ＲＣＡＴ）について次の第１の予め定められた期間内にＳＨエピソードの選択数をそれぞれ招く可能性を定義する。前記第１の予め定められた期間は約１ヶ月、約０．５ヶ月ないし約１．５ヶ月、約０．５ヶ月ないし約３ヶ月、あるいは任意の期間であっても良い。

【００３８】

更に、次式：$F(x)=1-\exp(-a.x^b)$、ｘ>0のすべてについて、さもなければ0、但し、ａ＝約-3.28、ｂ＝約1.50(aおよび／またはbは他の任意の値でもよい)を使用して、前記割り当てられた各リスク・カテゴリー（ＲＣＡＴ）について次の第２の予め定められた期間内にＳＨエピソードの選択数をそれぞれ招く可能性が定義される。前記第２の予め定められた期間は約３ヶ月、約２ヶ月ないし約４ヶ月、約３ヶ月ないし約６ヶ月、あるいは任意の期間であっても良い。

【００３９】

更に、次式：$F(x)=1-\exp(-a.x^b)$、ｘ>0のすべてについて、さもなければ0、但し、ａ＝約-3.06、ｂ＝約1.45(aおよび／またはbは他の任意の値でもよい)を使用して、前記割り当てられた各リスク・カテゴリー（ＲＣＡＴ）について次の第３の予め定められた期間内にＳＨエピソードの選択数をそれぞれ招く可能性が定義される。前記第３の予め定められた期間は約６ヶ月、約５ヶ月ないし約７ヶ月、約３ヶ月ないし約９ヶ月、あるいは任意の期間であっても良い。

【００４０】

あるいは、更に、次式：$F(x)=1-\exp(-a.x^b)$、ｘ>0のすべてについて、さもなければ0、但し、ａ＝約-1.58、ｂ＝約1.05(aおよび／またはbは他の任意の値でもよい)を使用して、前記割り当てられた各リスク・カテゴリー（ＲＣＡＴ）について次の月以内にＭＨエピソードの選択数をそれぞれ招く可能性が定義される。

【００４１】

あるいは、次の第1の予め定められた期間(約1か月、約0.5ないし1．5か月、約0.5ないし3か月、あるいは、任意の期間)内のMHエピソードの選択数を招く可能性は、以下の式を用いて、前記割り当てられた各リスクカテゴリー(RCAT)がそれぞれ定義される。式：$F(x)=1-\exp(-a.x^b)$、ｘ>0のすべてについて、さもなければ0、但し、ａ＝約-1.37、ｂ＝約1.14(aおよび／またはbは他の任意の値でもよい)を使用する。

【００４２】

あるいは、次の第1の予め定められた期間(約６か月、約５ないし７か月、約３ないし９か月、あるいは、任意の期間)内のＭＨエピソードの選択数をそれぞれ招く可能性は、次式：$F(x)=1-\exp(-a.x^b)$、ｘ>0のすべてについて、さもなければ0、但し、ａ＝約-1.37、ｂ＝約1.35(aおよび／またはbは他の任意の値でもよい)を使用して、前記割り当てられた各リスク・カテゴリー（ＲＣＡＴ）について定義される。

【００４３】

更に、患者の将来の重要な低血糖症のリスクの分類が割り当てられる。前記分類は、最も低いリスク、ここにＬＢＧＩは約1.25未満である、低いリスク、ここにＬＢＧＩは約1.25と約2.50の間である、中程度のリスク、ここにＬＢＧＩはが約2.5と約5の間である、お

よび高いリスク、ここにＬＢＧＩは約5.0である(他の分類範囲は、適宜遂行することができる)、と定義される。

【００４４】

III．重い低血糖症(SH)の短期の可能性

【００４５】

本発明の更に別の側面は、低血糖症の増加したリスクの24時間の期間(あるいは他の選択期間)の識別のための方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクトを含む。これは前の24時間の間に収集されたSMBG測定を使用して低血糖症の短期のリスクの演算によって遂行される。1つの実施形態では、本発明は、予め定められた期間の間に収集されたBGデータに基づいて患者の重い低血糖症(SH)の短期リスクを評価する、コンピューター化された方法およびシステムを提供する。予め定められた期間に収集されたBGデータに基づいて患者の重い低血糖症(SH)の短期可能性を評価する方法は、次のものを含む:前記収集されたBGデータに基づくスケール値の計算、および各BGデータのために低いBGリスク価値(RLO)の計算。前記計算されたRLO(BG)は数学上次のように定義される:スケール=[ln(BG)]$^{1.0845}$-5.381、ここにBGはmg/dlのユニットで測定される; リスク=22.765(スケール)^2; もしBGが約112.5未満であれば、RLO(BG)=リスク、そうでなければRLO(BG)=0.あるいは、前記計算されたRLO(BG)は数学上次のように定義される:スケール=[ln(BG)]$^{1.026}$-1.861、ここにBGはmmol/lのユニットで測定される; リスク=32.184(スケール)^2; もしBGが≦約112.5であれば、RLO(BG)=リスク、そうでなければ‥‥RLO(BG)=0.

【００４６】

LBGIは前記収集されたBGデータに基づいて計算することができる。前記計算されたＬＢＧＩは、ｔ１、ｔ２、．．．ｔｎの時点で取られたＢＧ測定値ｘ１、ｘ２、．．．ｘｎのシリーズから、

【数２】

$$LBGI = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} lbgi(x_i;2)$$

ただし、ｌｂｇｉ（ＢＧ；ａ）＝ＲＬＯ（ＢＧ）

として数学的に定義される。

【００４７】

暫定的なLBGIは前記収集されたBGデータに基づいて計算することができる。前記計算された暫定的なLBGIは、以下のように数学上から数学的に定義される：LBGI(1)=RLO(x1)；rlo2(1)=0；LBGI(j)=((j-1))*LBGI(j-1)+(1/j)*RLO(xj);およびRLO2(j)=((j-1)/j)*RLO2(j-1)+(1/j)*(RLO(xj)-LBGI(j))^2

【００４８】

SBGIは次のように定義された数式を使用して計算することができる:

SBGI(n)=√(RLO2(n))

【００４９】

次に、本発明は、来たる短期SHの認定か警告を提供する。認定か警告は提供される、もし(LBGI(150)≧2.5かつLBGI(50) ≧(1.5*LBGI(150)かつSBGI(50) ≧SBGI(150)であれば、警告の問題は資格を与えられるか提供され、そうでなければ、警告は必ずしも資格を与えられないし提供されない。

【００５０】

あるいは、次に、本発明は、来たる短期SHの認定か警告を提供する。認定か警告は提供される、もし(LBGI(150)≧αかつLBGI(n)ge(β)であれば、警告の問題は資格を与えられるか提供され、および／または(RLO(n)≧(LBGI(n)+γ*SBGI(n)))であれば、警告の問題は資格を与えられるか提供され、そうでなければ、警告は必ずしも資格を与えられないし提

供されない。ここにα、β、γはしきい値パラメータである。

【００５１】

しきい値パラメーターα、β、γは、α=約5、β=約7.5、γ=約1.5として定義される。他の可能なパラメーター・コンビネーションは、以下の表に示される。それらの値は、下の表中の値の近似値および任意の中間のコンビネーションであっても良い。

【００５２】

【表１Ａ】

α	β	γ	α	β	γ
6.4	8.2	1.5	5.0	7.5	1.3
6.0	7.5	1.5	4.9	7.0	1.2
5.5	7.5	1.5	4.8	7.0	1.2

【００５３】

IV. 典型的なシステム

【００５４】

本発明の方法は、ハードウェア、ソフトウェアあるいはそれのコンビネーションを使用して遂行することができ、かつ個人のディジット補助物(PDA)のような、1つ以上のコンピュータ・システムあるいは他の処理システムにおいて、あるいは直接適切なメモリおよび処理能力を装備した、血糖自己モニタ装置(SMBGメモリ・メーター)において遂行することができる。実施形態では、本発明は、図6において例証されるような汎用コンピューター900上で作動するソフトウェアにおいて実行された。コンピュータ・システム600は、プロセッサ604のような1つ以上のプロセッサを含む。プロセッサ604は、コミュニケーション・インフラストラクチャー606(例えばコミュニケーション・バス、クロスオーバーバーあるいはネットワーク)に接続される。コンピュータ・システム600は、表示装置630上のディスプレイのためにコミュニケーション・インフラストラクチャー606(あるいは図示されないフレームバッファーから)からのグラフィックス、テキストおよび他のデータを進めるディスプレイ・インターフェース602を含んでも良い。

【００５５】

コンピュータ・システム600はさらに主記憶装置608(できればランダム・アクセス・メモリ(RAM))を含んでおり、さらに補助記憶610を含んでも良い。補助記憶610は、フロッピィ・ディスク・ドライブ、磁気テープ駆動機構、光ディスクドライブ、フラッシュ・メモリーなどに代表される、例えば、ハードディスクドライブ612および(または)リムーバブル記憶ドライブ614を含んでも良い。リムーバブル記憶ドライブ614は、周知の方法でリムーバブル記憶装置618から読み取りおよび／または該装置に書き込む。リムーバブル記憶装置618は、リムーバブル記憶装置614によって読み書きされるフロッピィ・ディスク、磁気テープ、光ディスクなどがを指す。認識されているように、リムーバブルな記憶装置618は、コンピューター・ソフトウェアおよび(または)データをそこに格納したコンピュータ使用可能な記憶媒体を含んでいる。

【００５６】

代替実施形態では、補助記憶610は、コンピュータ・プログラムあるいは他にコンピュータ・システム600にロードされる指示を許可するための他の手段を含んでも良い。そのような手段は、例えば、リムーバブルな記憶装置622およびインターフェース620を含み得る。そのようなリムーバブルな記憶装置/インターフェースとしては、プログラム・カートリッジおよびカートリッジ・インターフェース(ビデオゲーム・デバイスにあるような

もの)、リムーバブルなメモリ・チップ(ROM、PROM、EPROMあるいはEEPROM等)および関連ソケット、およびソフトウェアとデータがリムーバブルな記憶装置622からコンピュータ・システム600に転送されることを可能にする、他のリムーバブルな記憶装置622およびインターフェース620、などを挙げることができる。

【００５７】

コンピュータ・システム600はさらに通信用インターフェース624を含んでも良い。通信用インターフェース624は、ソフトウェアとデータがコンピュータ・システム600と外部装置の間で転送されることを可能にする。通信用インターフェース624としては、たとえば、モデム、ネットワーク・インターフェース(イーサネット（商標）・カード等)、コミュニケーション・ポート、(e。g、シリアルあるいはパラレルポート等)、PCMCIAスロットおよびカード、モデムなど、がある。通信用インターフェース624によって転送されたソフトウェアとデータは、通信用インターフェース624によって受け取ることができる電子信号、電磁気の信号、視覚あるいは他の信号かもしれない信号628の形態をしている。信号628はコミュニケーション・パス(つまりチャンネル)626によって通信用インターフェース624に供給される。チャンネル626は信号628を伝送し、線、ケーブル、ファイバーオプティクス、電話線、携帯電話リンク、RFリンク、赤外線リンクおよび他の通信チャネルを使用して遂行されても良い。

【００５８】

本書では、用語「コンピュータ・プログラム・ミディアム」および「コンピュータ使用可能なミディアム」は、一般に、リムーバブルな記憶ドライブ614、ハードディスクドライブ612にインストールされたハードディスク、およびシグナル628のようなメディアを参照するために使用される。これらのコンピュータ・プログラム・プロダクトは、コンピュータ・システム600にソフトウェアを供給するための手段である。

【００５９】

本発明はそのようなコンピュータ・プログラム・プロダクトを含んでいる。コンピュータ・プログラム(計算機制御ロジックともいう)は、主記憶装置608および(または)補助記憶610に格納される。コンピュータ・プログラムも通信用インターフェース624を介して受け取られるかもしれない。コンピュータ・システム600は、実行された時、そのようなコンピュータ・プログラムによってここに議論されるような本発明の特徴を実行することができる。プロセッサ604は、特に、実行された時、コンピュータ・プログラムによって本発明の機能を奏することができる。従って、そのようなコンピュータ・プログラムは、コンピュータ・システム600の制御装置を表わす。

【００６０】

本発明がソフトウェアを使用して実行される実施形態では、ソフトウェアはコンピュータ・プログラム・プロダクトに格納され、リムーバブルな記憶ドライブ614、ハードドライブ612あるいは通信用インターフェース624を使用して、コンピュータ・システム600にロードされるうる。制御論理(ソフトウェア)は、プロセッサ604によって実行された時、プロセッサ604にここに記述されるような発明の機能を行なわせる。

【００６１】

別の実施形態では、本発明は、例えば特定用途向け集積回路(ASIC)のようなハードウェア・コンポーネントを使用して、主としてハードウェア中で実行される。ここに記述された機能を行なうハードウェア状態マシンの実行は、関連技術分野に熟練している人に明白であろう。

【００６２】

更に別の実施形態では、その発明はハードウェアとソフトウェアの両方のコンビネーションを使用して実行される。

【００６３】

本発明のソフトウェア実施例では、前述の方法は、SPSS制御言語で遂行されているが、限定されるものではながい、技術分野に熟練している人々に利用可能なC++プログラミング言語あるい他のプログラムのような他のプログラムで遂行することも可能である。

【００６４】
図7ないし9は、本発明の代替実施例のブロック図を示す。図7に、患者712によって、とりわけ、インシュリン量測定および正確な血糖(「BG」)レベルを記録するために使用されるグルコース・メーター728を実質的に含むシステム710のブロック図がある。グルコース・メーター728によって得られたデータは、適切な通信リンク714、あるいはパーソナルコンピュータ740、PDAあるいは携帯電話のような処理ステーション、あるいはチップへデータモデム732を介して、あるいは適切なインターネット入り口経由で、好ましくは転送される。例えば、格納されたデータは、グルコース・メーター728の内に格納されても良く、適切なインターフェース・ケーブルを介してパーソナルコンピュータ740へ直接ダウンロードされ次いで処理位置へインターネットを介して送信されても良い。具体例としては、IN TOUCHソフトウェアと互換性をもつLifeScan社のONE TOUCH監視システムあるいはメーターであり、パーソナルコンピュータへデータをダウンロードすることができるインターフェース・ケーブルを含んでいる。

【００６５】
グルコース・メーターは産業界において一般的であり、BG獲得メカニズムとして機能するすべてのデバイスを本質的に含んでいる。BGメーター、獲得メカニズム、デバイス、ツールあるいはシステムは、各テストのために血液サンプル(例えばフィンガープリック（fingerprick）による)を得ること、および電気機械的あるいはクラオリメトリック的な方法によるグルコース濃度を読む機器を使用するグルコース・レベルの決定に向けられた様々な従来の方法を含んでいる。最近、血液を取らずに、血液被検体の濃度を決定する様々な方法が開発されている。例えば、ヤング等に付与された米国特許第5,267,152(ここにレファレンスによって導入される）は、近IR放射線散漫反射レーザー分光学を使用して、血糖濃度を測定する非侵入性のテクニックについて記述する。同様の近IR分光計のデバイスが、ローゼンタール等に付与されたも米国特許第5,086,229号)およびロビンソン等に付与された米国特許第4,975,581号（ここにレファレンスによって導入される）に記載されている。

【００６６】
スタンレーに付与された米国特許第5,139,023号(ここにレファレンスとして導入される)は、間質液と受信ミディアムの間に確立した。濃度勾配に沿ったグルコースの経皮的な移動を促進するために透過性促進剤(例えば胆汁酸塩)に依存する経皮的な血糖モニタリング装置を開示している。センブロウイッチに付与された米国特許第5,036,861号(ここにレファレンスとして導入される)は、コリン作動性物質がエクリン腺からの汗分泌を刺激するために使用される、皮膚用パッチ剤によって汗を収集する受動のグルコース・モニタを開示している。同様の汗収集デバイスはショエンドロファに付与された米国特許第5,076,273号およびシュロエダーに付与された米国特許第5,140,985号（ここにレファレンスとして導入される)に開示されている。

【００６７】
さらに、グリックフェルドに付与された米国特許第5,279,543号は、皮膚表面上のリセプタクルへ皮膚によって物質を非侵入的にサンプリングするためのイオン導入の使用について開示する。グリックフェルドは、血糖をモニターするためにグルコースに特有のバイオセンサーかグルコースに特有の電極にこのサンプリング手順を結び付けることができることを教示している。さらにタマダの国際公開番号WO 96/00110（ここにレファレンスとして導入される)は、目標物質の経皮的なモニタリングのためのイオン導入の装置を開示しており、ここに、イオン導入の電極は収集貯蔵所へ被検体を移動させるために使用され、またバイオセンサーは貯蔵所の中にある目標被検体を検知するために使用される。最後に、バーナーに付与された米国特許第6,144,869号ここにレファレンスとして導入される)は、被検体プレゼントの濃度を測定するためのサンプリングシステムを開示している。

【００６８】
さらになお、BGメーターあるいは獲得メカニズムは留置カテーテルおよび皮下組織流体サンプリングを含んでも良い。

【００６９】
コンピュータまたはPDA740は、あらかじめ定められたフロー・シーケンス(上に詳細に記述された)に従って自己記録糖尿病患者データを処理し、分析し、かつ解釈し、かつ適切なデータ翻訳出力を生成するのに必要なソフトウェアおよびハードウェアを含んでいる。好ましくは、コンピュータ740によって格納された患者データについて行なわれたデータ分析および翻訳の結果は、パーソナルコンピュータ740に組み合わされたプリンタによって生成された紙報告書の形をして表示される。あるいは、データ翻訳手続きの結果は、コンピュータ740に組み合わせたビデオ表示装置に直接表示されるようにしても良い。
【００７０】
図８は、装置810が携帯型で、かつ患者によって運ばれることを可能にする十分にコンパクトなハウジングがある、患者操作装置810である糖尿病マネジメントシステムを有する代替実施形態のブロック図を示す。血糖テストのストリップ(図示略)を受け取るためのストリップ・ガイドは、ハウジング816の表面に置かれるテストストリップは、患者812から血液サンプルを受け取るためにある。該装置はマイクロプロセッサ822、およびマイクロプロセッサ822に接続されたメモリ824を含んでいる。マイクロプロセッサ822は、様々な計算および上で詳細に議論した制御機能を行なうためにメモリ824に格納されたコンピュータ・プログラムを実行するものである。キーパッド816は標準キーパッド・デコーダー826によってマイクロプロセッサ822に接続される。ディスプレイ814はディスプレイ・ドライバ830によってマイクロプロセッサ822に接続される。マイクロプロセッサ822はインターフェース経由でディスプレイ・ドライバ830と通信し、また、ディスプレイ・ドライバ830はマイクロプロセッサ822の管理下でディスプレイ814を更新しリフレッシュする。スピーカー854およびクロック856もマイクロプロセッサ822に接続される。起こり得る将来の低血糖症について患者に警報する可聴音を放射するために、スピーカー854はマイクロプロセッサ822の管理の下で作動する。クロック856はマイクロプロセッサ822に現在の日付および時間を供給する。
【００７１】
メモリ824は、患者812の血糖価値、インシュリン服用量値、インシュリン・タイプ、および将来の血糖価値、補足のインシュリン服用量および炭水化物補足を計算するためにマイクロプロセッサ822によって使用されるパラメータ値、をも格納する。血糖価値およびインシュリン服用量値がそれぞれ対応する日付および時間とともにメモリ824に保存される。メモリ824は、電気的に消去可能なリード・オンリ・メモリ(EEPROM)のような不揮発性メモリであることが好ましい。
【００７２】
装置810は、さらにマイクロプロセッサ822に接続された血糖メーター828を含んでいる。グルコース・メーター828は、血糖テストストリップ上に受け取られた血液サンプルを測定し、かつ血液サンプルの測定から血糖値を生むことを設計されている。以前に言及したように、そのようなグルコース・メーターは当技術分野において周知である。グルコース・メーター828は、マイクロプロセッサ822に直接出力されるデジタル値を生じるタイプであることが好ましい。あるいは、血糖メーター828はアナログ量を生成するタイプであっても良い。この代替実施形態では、血糖メーター828はアナログ/デジタル変換器(図示略)によってマイクロプロセッサ822に接続される。
【００７３】
装置810は、マイクロプロセッサ822に接続される入出力ポート834(できればシリアルポート)をさらに備えている。ポート834は、インターフェース、できれば標準のRS232インターフェースによってモデム832に接続される。モデム832は、通信ネットワーク836を介して装置810とパーソナルコンピュータ840の間の通信リンクあるいは医療サービス提供者コンピュータ838を確立するためにある。接続コードによって電子機器を接続するための特定のテクニックは当技術分野において周知である。別の代替例は「ブルートゥース」技術コミュニケーションである。
【００７４】

これに代えて、図9は、患者に操作された装置910である糖尿病マネジメントシステムがある代替実施形態のブロック図を示し、図８と同様、装置910が携帯型で、かつ患者によって運ばれることを可能にすることが十分にコンパクトなハウジングを備えている。例えば分離しているかあるいは分離可能なグルコース・メーターあるいはBG獲得メカニズム/モジュール928。アルゴリズム1、2、3を直接計算しかつ他の何れにもデータを送信せずに患者へ結果を表示することができる自己モニタ装置が既にある。そのようなデバイスの例は、Lifescan社製ULTRA SMART、Milpitas、CAおよびTherasense, Alameda, CA.によるFREESTYLE TRACKERがある。

【００７５】

従って、ここに記述された実施形態は、図6-9および(または)ウッドに付与された米国特許5,851,186号（ここにレファレンスとして導入される）に記載されているように、どんな遠隔の位置でも評価、評価および情報を任意のプロセッサあるいはコンピュータにアクセス可能にするインターネットのような、データ通信ネットワーク上で遂行されることができる。あるいは、遠隔の位置にある患者は、中央の医療サービス提供者、住宅、あるいは異なる遠隔の位置にBGデータを送信してもよい。

【００７６】

要約すると、本発明は、糖尿病を持った個人の血糖コントロールの2つの最も重要なコンポーネント、すなわちHbA1cおよび低血糖症のリスク、の同時評価のためにデータ分析にコンピューター化された(あるいはコンピューター化されていない)方法およびシステムを提案する。方法は、決まりきったSMBGデータだけを使用しながら、なかんずく、3セットの出力を提供する。

【００７７】

本発明の方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクトの潜在的な実行は、後述する利点を備えるが、それに制限されるものではない。まず、本発明は次のものの生成および表示により既存の家庭用BGモニタ装置を質の増強をする:１）HbA1cのための予測されたカテゴリー、２）その後６か月のSHの予測された可能性、３）低血糖症(すなわち、次の２４時間)の予測された短期リスク。後者は、切迫した低血糖エピソードを示すアラームのような警告を含んでも良い。これらの３つのコンポーネントも、糖尿病を持った個人の血糖コントロールについての連続的な情報を提供するため、および低血糖症のリスクのモニタリングの質を増強するために、統合しても良い。

【００７８】

補足利点として、本発明は、SMBGデータを検索する既存のソフトウェアあるいはハードウェアの質のを増強する。そのようなソフトウェアあるいはハードウェアは、家庭用BGモニタ装置の事実上すべての製作者によって作られ、SMBGデータを解釈するために患者およびヘルスケア・プロバイダーによって慣習的に使用される。本発明の方法およびシステムは、直接既存の家庭用血糖モニタに組み込み、あるいはHbA1c、および低血糖症の増加したリスクの期間の両方を予想することができるデータ翻訳コンポーネントの導入により、SMBGデータを検索するソフトウェアの補強に使用することができる。

【００７９】

更に別の利点、本発明は、BGスケール全体で低および高BGレンジのいずれにおいても、家庭用BGモニタ装置の正確さを評価する。

【００８０】

さらに、別の利点、本発明は、糖尿病の様々な治療法の有効性を評価する。

【００８１】

更にまた、糖尿病患者が低血糖症のそれらのリスクを増加させずに、厳密な血糖コントロールを維持する生涯の最適化問題に直面するとき、本発明はその単純で信頼できる方法の使用によってこの関連する問題を緩和する、つまり、本発明は患者の血糖コントロールおよび低血糖症のそれらのリスクの両方を評価し、それらの日常の環境に同時にそれを適用することができる。

【００８２】

さらに、本発明は、低血糖症の短期・長期的なリスクおよび高血糖の長期的なリスクを予想するために使用される、HbA1cおよびSMBGデータからの低血糖症のリスクの評価のために３つの別個であるが互換性をも、アルゴリズムを提案することによって、ミッシングリンクを提供する。

【００８３】

別の利点、本発明は、新しいインシュリンかインシュリンデリバリデバイスの有効性を評価する。どんな製作者あるいはインシュリンまたはインシュリンのデリバリ・デバイスの研究者も、提案されたインシュリン・タイプあるいは信頼できるタイプ、インシュリン・デバイス・デリバリ設計の相対的な成功をテストするために発明の実施例を利用することができる。

【００８４】

最後に、別の利点として、本発明は、インスリン療法への付属物である医薬品の有効性を評価する。

【実施例１】

【００８５】

この実施例１は、ルーチンSMBGデータから、糖尿病、HbA1cおよび低血糖症のリスクにおける血糖コントロールの２つの最も重要なコンポーネントの同時評価用の３つのアルゴリズムから成る。この方法は、HbAc1および低血糖症のための増加したリスクの期間の双方を予想することができる知的データ翻訳コンポーネントを導入することにより、既存の家庭用BGモニタ装置を補強することに直接関係する。データ分析方法は次の３つのコンポーネント(アルゴリズム)を持っている。

【００８６】

アルゴリズム1:HbA1cの評価、

アルゴリズム2:重い低血糖症(SH)のための長期的なリスクの評価、および

アルゴリズム3:低血糖症の短期(24-48時間以内)リスクの評価。

【００８７】

アルゴリズム１および２は、BGスケールのハイエンドおよびローエンドの双方ををカバーして、タイプ Ｉ またはタイプ２の糖尿病(T1DM、T2DM)を有する個人の全体的な血糖コントロールに関する、中断されないモニタリングおよび情報を供給する。アルゴリズム３は、アルゴリズム２が低血糖症のための増加した長期リスクを示す場合、起動される。アクティベイトすると、アルゴリズム３はより頻繁なモニタリング(１日４回)を要求し、中位の/重い低血糖症のリスクの２４～４８時間の予測を提供する。

【００８８】

実施例1の別の重要な目的は、発明の開示で提案されたものとは概念的に異なる方法で、HbA1cを評価し低血糖症のリスクを計算する代替アルゴリズムに潜在的に結びつき得るで多くの仮説および概念、既存のデータをテストすることにあった。ゴールは、本研究の実施例２で現在収集されているデータの分析の最適化および迅速にとって不可欠である、潜在的によりよい解決策を見つけるか、ある概念がよりよい結果に結びつかないことを単に確認することであった。

【００８９】

データセット

【００９０】

個体群レベルに我々の最適化の結果を一般化することができることを保証するために、アルゴリズム１および２は、まずトレーニング・データセットを使用し最適化し、次に無関係なテスト・データ・セットを使用して正確さをテストした。アルゴリズム3については、我々は、並列のSMBGおよびSHのレコードを含む単に1つのデータセットを現在持っている。患者の個体群の詳細な記述は以下のとおりである。

【００９１】

(1) トレーニングデータセット１: 本研究の少なくとも２年前に1DMを持つと診断された９６人の患者。過去に重い低血糖症の少なくとも２つのエピソードが報告された患者の

うちの４３人および同期間にそのようなエピソードが報告されなかった５３人の患者。３８名の男性および５８名の女性がいた。平均年齢は３５±８歳、疾病平均期間は１６±１０年、１日あたりの平均インシュリンは0.58±0.19ユニット/kg、また、平均HbA1cは8.6±1.8%だった。これら被験者は、40～45日間にわたるおよそ13,000のSMBG測定を収集した。SMBGの頻度はおよそ３測定/日であった。中位および重い低血糖エピソードの６か月の毎月の日記がこのデータ収集に続いた。このデータセットはトレーニング・データセットとして、アルゴリズム１(先のHbA1cはない)およびアルゴリズム２に使用された。

【００９２】

（２）トレーニングデータセット：本研究より少なくとも２年前にT1DMを持つと診断され、全員が過去にSHエピソードが報告された８５人の患者。４４人の男性および４１人の女性であった。平均年齢は４４±１０歳、平均疾病期間は２６±１１年、１日あたりの平均インシュリンは0.6±0.2ユニット/kg、平均のベースラインHbA1cは7.4±1%、平均6か月のHbA1cは7.41%(60の被験者に利用可能な6か月のHbA1c)だった。これらの被験者は6か月間で2つのHbA1c分析評価間でおよそ75,500のSMBG測定を収集した。データセット２のSMBGの頻度は1日当たりより高い４～５の測定だった。さらに、SMBGの6か月に、被験者は、中位および重い低血糖エピソードの日記をそれらの発生日付および時間でつけ、399のSHエピソードになった。このデータセットは、トレーニング・データセットとして、アルゴリズム1(先のHbA1cを備えた)およびアルゴリズム3に関するすべての分析に使用された。

【００９３】

（３） 我々が使用したテスト・データ・セットは、T1DMおよびT2DMを備えたN=600被験者のデータを含んでいる。そのすべては、彼等の糖尿病を管理するためにインシュリンを使用した。これらのデータは、ベースラインおよび6か月のHbA1c決定およびある人口統計学的なデータを伴って、エミリン・ファーマスーティカル、カリフォルニア州サンディエゴ（Amylin Pharmaceuticals, San Diego, CA）によって収集され、SMBGデータ(およそ300,000の測定)の６～８か月が含まれていた。これらの被験者は、代謝制御に関してプラムリンタイド（pramlintide）(60～120マイクログラムのドース中)の影響を調査する臨床試験に参加した。被験者の使用するプラムリンタイド（pramlintide）は、T1DMとT2DMのグループ(表1Ｂ)で無作為化された。

【００９４】

【表１Ｂ】

表1:テスト・データ・セット中の被験者の人口統計的特性

変数	T1DM - 平均 (SD)	T2DM - 平均 (SD)	p-レベル
年齢(歳)	38.0 (13.4)	58.1 (9.4)	<0.001
姓別:男性／女性	136/141	157/166	Ns
ベースラインHbA1c	9.74 (1.3)	9.85 (1.3)	Ns
6ヶ月でのHbA1c	8.77 (1.1)	8.98 (1.3)	0.04
糖尿病の期間(年)	14.6 (9.8)	13.5 (7.6)	Ns
発病年齢(歳)	23.4 (12.8)	44.6 (10.4)	<0.001
#SMBG測定/被験者/日	3.2 (1.1)	2.9 (0.9)	<0.005

【００９５】

表1は、T1DM 対 T2DM被験者の人口統計的特性および比較を示す。本研究の最初の６か月の間、平均HbA1cは、恐らく投薬の使用で、T1DMおよびT2 DMグループの両方において著しく低下する。それはこのプレゼンテーション(表1)の有効範囲外である。HbA1cのこの比

較的迅速な変化は、アルゴリズム1の予言的な能力のよりよい推定を可能にした。すべてのデータセット中で、SMBGはライフスキャン　ワンタッチIIまたはワンタッチ・プロファイル（Lifescan ONE TOUCH IIあるいはONE TOUCH PROFILE）メーターを使用して行なわれた。

【００９６】

アルゴリズム1:HbA1cの評価

【００９７】

実施例１は、これに限定されるものではないが、(1) より近位のSMBGにより高く重みを加えること、(2) より高くより多くの延長された高いBGのイベントに重みを加えること、(3) 初期のHbA1cを備えた高いBGインデックス(High BG Index)を正確に測定すること、そして(4) 疾病の年齢、性別および期間のような他の患者の変数を組込むこと、によりHbA1c(アルゴリズム1)の予測の最適化を提供する。

【００９８】

アルゴリズム1は、後のHbA1cを評価するSMBGデータの最適の機能、データ収集期間の最適の期間およびその期間中の自己モニタリングの最適の頻度の推薦を含んでいる。しかしながら、アルゴリズム1のより広いゴールは患者の血糖コントロールの状態を評価することであることに、注意する必要がある。HbA1cは血糖コントロールの評価用の容認された「ゴールドスタンダード」であるが、平均SMBGあるいは高BGインデックスのような別の手段がHbA1cより糖尿病中の長期的合併症のよりよい予報物ではなかったかどうかは、現在、不明瞭である。この問題が明確にされるまで、アルゴリズム1のゴールはHbA1cを評価することだろう。アルゴリズム1の起こり得る将来の実際のアプリケーションにできるだけ近づけるために、我々は以下のように進めた。

(1) 先ず、異なる自変数を使用するいくつかの最適の機能、SMBGの最適期間および最適頻度が、T1DMを有する患者に関する我々の従来の研究で収集された、2つのトレーニング・データセット1および2から引き出された、

(2) 、その後、係数をすべて固着し、アルゴリズム1はがアミリン・ファーマシューティカルズによって行われた臨床試験での非常に異なる条件の下で収集されたT1DMおよびT2DM被験者の両方のデータを含むはるかに大きなテスト・データ・セットに適用された、

(3) 様々な最適機能用アルゴリズム1の正確で詳細な推定がテスト・データ・セットのみを使用して作られた。

【００９９】

このトレーニングおよびテスト・データのセットの分離は、T1DMまたはT2DMを備えた被験者の他のデータにアルゴリズム1の評価された正確を一般化することができると我々が主張することを可能にする。さらに、エミリン（Amylin）データ(テスト・データ・セット)は、HbA1cを低下させるために治療を受けていた被験者から集められたので、したがって、６か月の観察期間にわたる彼等のHbA1cの異常に大きな変化を示しているので、我々は、アルゴリズム1が比較的一定のHbA1cだけでなくHbA1cの大規模で、異常に迅速な変化をも予言すると断言することができる。これらの同様なラインに沿って、アルゴリズム1は、HbA1cの連続的評価のような高度な特徴を備えたメーターの購入に興味を持っているであろう患者のグループである、HbA1cの最適化がゴールがある患者にとっても役立つであろう。

【０１００】

結果の要約

＊最適のSMBGデータ収集期間は４５日である

＊SMBGの最適頻度は1日当たり３測定である

＊最適な２つのHbA1cを評価する機能が開発された。Ｆ１－SMBGデータのみを使用、およびＦ２－SMBGデータと、予想されているHbA1cをおよそ６か月前に得られたHbA1c測定のみを使用、

＊テスト・データ・セット(N=573被験者)中のHbA1c予測の正確さの評価は、次のページ(表2)に詳述されるいくつかの基準によって行われた。ここで、我々は、T1DMでは、Ｆ１の

全体の精度(正確なHbA1cの20%以内)が96.5%で、Ｆ２の全体の精度が95.7%だった、と言うだろう。T2DMについては、F1の全体の精度は95.9%だった。F2の全体の精度は98.4%だった。したがって、F1とF2の両方の正確さはHb1cの直接測定に匹敵する
＊最も重要なことは、HbA1cがベースライン測定(N=68)から2ユニット以上変化した患者にとって、この変化を予想する差異においてF1の正確さは、T1DMとT2DMの双方ともに100%であった。その一方でF2の正確さはT1DMとT2DMでそれぞれ71%および85%だった。
＊F1とF2の双方とも、０月でのオリジナルのHbA1c評価より6か月でのHbA1cが実質的により正確な評価を提供した。HbA1cの直接評価としての平均BGを使用することも正確ではない。
＊HbA1cの評価用のその日(食後の測定)の特定の時間の選択、各SMBG測定とHbA1c決定の間の経過タイムによるSMBG測定の異なる重みづけ、異なる平均血糖-HbA1c比率を備えた被験者の分離した評価など、多くの代替アプローチがテストされた。これらの選択肢アプローチのうちのいくつかは上に提案された2つの機能よりあるよい結果を達成したが、どれも全体としてそれほどよくなかった。我々は、最適の関数F1およびF2がアルゴリズム1の将来の適用において使用されるだろうと結論を下すことができる。

【０１０１】

詳細な結果－テスト・データ・セット

【０１０２】

アルゴリズム1の評価の最も重要な部分は、その開発と最適化に使用されたデータと関係がないデータに関する性能の評価である。テスト・データ・セットから、573名の被験者、T1DMを備えたN=254と、T2DMを備えたN=319、のデータは、アルゴリズム1の評価に使用されるのに十分に完全だった。

【０１０３】

最適アルゴリズム1: 各被験者について、その人のSMBG測定の45日間の部分集合が選択された。このサブセットは、被験者の6か月のHbA1c分析評価の前およそ75日が開始日、およびその分析評価のおよそ30日前が終了日であった。このデータセットでは、HbA1c分析評価の時間が概略知られているので、分析へ得られた最後のSMBG測定とHbA1cの間の経過タイムは正確ではない。この時限は、その期間およびそのエンジング・ポイント(HbA1cの前どれくらい長いか)の連続する最適化によって選択された。最適期間は４５日であった。最適終了時間はHbA1c前１か月だった。言いかえれば、45日間のSMBGは、およそ1か月前のHbA1cの値を予想するだろう。しかしながら、45日と75日の間の他のHbA1c値の予測は、ほとんど良好であり、それらの差異は、臨床に重要であるというより数的である。同様に、45日間のモニタリング期間と60日間のモニタリング期間の差は大きくない。しかしながら、45日より短いモニタリング期間は、予言的な力の迅速な下落を引き起こす

【０１０４】

最適評価機能は線形で、以下の式で与えられる:

評価1－ HbA1cの予備的知識なし:

$F1=0.809098^{*}BGMM1+0.064540^{*}LBGI1-0.151673^{*}RHI1+1.873325$

評価２－ 先のHbA1c(およそ6か月前に)を知っている：

$F2=0.682742^{*}HbA1c+0.054377^{*}RHI1+1.553277$

【０１０５】

これらの式では、BGMM1は、SMBG測定の45日から計算された平均血糖である;LBGI1とRHI1は、同様の測定から計算された低いおよび高いBG索引(High BG Indices)であり、また、HbA1cは評価２のみで使用されるベースラインHbA1c測定である。係数の値はトレーニング・データセットおよび関連する統計を使用して、最適化され、またプロットはセクション詳細結果－データセットにおいて示されている。

【０１０６】

関数F1およびF2は、HbA1cの推定値を生成する、つまり、関数はそれぞれHbA1cの評価値を生成する。区間推定は、セクションの詳細な結果－ トレーニング・データセットにおいて示された回帰エラー評価の使用により得ることができる。しかしながら、テスト・デ

ータ・セットに適用されると、トレーニング・データセットに最初から引き出され、テスト・データに適用されるだけなので、これらの区間推定はHbA1cの真実の90%あるいは95%の信頼区間にならない(次のセクションの統計ノートをもご参照)。

【０１０７】

アルゴリズム1の正確さの評価:

表2Aと2Bは、T1DMとT2DMを備えた被験者のためにセットしたテスト・データからのデータを備えた最適アルゴリズム1の評価にそれぞれ起因する。いくつかの基準が使用された:

(1) 測定されたHbA1cから評価された絶対偏差(AERR);
(2) 測定されたHbA1cから評価された絶対的なパーセント偏差(PERR)
(3) 測定されたHbA1c(HIT 20)の20%以内のパーセント評価、
(4) 測定されたHbA1c(HIT 10)のうちの10以内のパーセント測定、そして
(5)測定されたHbA1c(MISS 25)のあたりの25%-ゾーンの外側のパーセント測定。

【０１０８】

【表２Ａ】

表2A　T1DM(N=254被験者)におけるアルゴリズム1の正確さ

	F1	F2	平均 BG	前の HbA_{1c}	P-値
AERR	0.77	0.61	1.68	1.1	<0.001
PERR (%)	8.3	7.1	19.4	12.8	<0.001
HIT20 (%)	96.5	95.7	61.0	81.0	<0.001
HIT10 (%)	65.4	75.5	29.9	48.2	<0.001
MISS 25 (%)	2.4	1.6	28.4	9.9	

【０１０９】

【表２Ｂ】

表2B　T2DM(N=319被験者)におけるアルゴリズム1の正確さ

	F1	F2	平均 BG	前の HbA_{1c}	P-値
AERR	0.72	0.57	1.92	0.87	<0.001
PERR (%)	7.6	6.4	20.9	11.7	<0.001
HIT20 (%)	95.9	98.4	56.4	82.8	<0.001
HIT10 (%)	70.2	79.3	29.5	53.3	<0.001
MISS 25 (%)	1.2	0.6	36.7	8.2	<0.001

【０１１０】

表2Aおよび表2B中の最初の２カラムは、最適の関数F1およびF2の結果をそれぞれ示す。平均BG(mmol/l)がHbA1cの評価として得られた場合、３番目のカラムは、推定の正確さを示す。４番目のカラムは、数か月でHbA1cの評価として時間0でHbA1c分析評価を使用し

て計算された同様の正確な測定を示す。T1DMおよびT2DM F2のいずれもF1よりHbA1cの全体的評価が若干優れているという証拠である。重要なことは、F1とF2の双方は、その初期の値より、すなわち平均BGより、実質的に、HbA1cの評価より良好である。これは、特に、25%正確ゾーンの外部に相当する%評価に関して真実である。F1とF2の性能間の差および先のHbA1c分析評価からの判断は特に重要である(カラム４）。

【０１１１】

統計注:

ANOVA表からR^2あるいはFおよびpの値のような従来の、回帰タイプ基準を使用して、アルゴリズム1の正確さを評価することが適切ではないことに注目することは重要である。これは、パラメーター判断が、別の無関係なデータセット(トレーニング・データ)から引き出され、このテスト・データ・セットに適用されるだけであるからである。したがって、内在するモデルのための統計推定は汚される。(例えばテスト・データセットにおいて残余の合計はゼロにならないだろう)、そしてそれゆえR^2、Fおよびpはそれらの統計的意味を失う。

【０１１２】

テスト・データ・セットにおけるアルゴリズム1の正確さの一層の評価は、ベースラインから6か月のフォローアップまでのそれらのSMBG測定の本質的な変化があったT1DMとT2DMの被験者の調査により行われた。表3Aおよび表3Bは、２ユニット以上のHbA1cの絶対的な変化があったT1DMとT2DMの被験者の現在のリストを示す。各被験者グループでは、34の被験者が、HbA1cに変化があった。アルゴリズム1、関数F1は、T1DMおよびT2DMの双方におけるそのような変化100%を予測した。F2の予言的な力は、方程式(それはHbA1cのベースライン価値に部分的に判断を引く)におけるベースラインHbA1cの介在物により低下し、T1DMで71%、T2DMで85%であった。ベースラインHbA1cは、2名の被験者以外のすべてで6か月のHbA1cから20%のゾーンの外部であった:

【０１１３】

【表３Ａ】

表3A　HbA1cの変化が≧2ユニットのT1DM被験者

ID HBA0	HBA0	HBA6	DHBA	F1	F2	HIT F1	HIT F2	HIT
6504	12.0	7.0	5.00	6.82	9.90	100.00	.00	.00
6613	10.5	6.8	3.70	8.02	9.37	100.00	.00	.00
4003	12.4	8.9	3.50	8.45	10.73	100.00	.00	.00
6204	11.0	7.5	3.50	7.29	9.45	100.00	.00	.00
3709	13.0	9.7	3.30	8.99	11.54	100.00	100.00	.00
4701	12.8	9.5	3.30	9.50	11.61	100.00	.00	.00
3614	11.9	8.7	3.20	8.24	10.30	100.00	100.00	.00
3602	11.5	8.3	3.20	7.93	9.94	100.00	100.00	.00
6008	11.3	8.3	3.00	9.30	10.53	100.00	.00	.00
3723	13.0	10.1	2.90	8.80	11.46	100.00	100.00	.00
7010	12.7	9.8	2.90	8.09	10.89	100.00	100.00	.00
6208	11.5	8.7	2.80	8.42	10.09	100.00	100.00	.00
6202	10.6	7.8	2.80	7.91	9.37	100.00	.00	.00
3924	9.9	7.2	2.70	7.71	8.72	100.00	.00	.00
8211	11.0	8.3	2.70	8.76	10.32	100.00	.00	.00
6012	9.3	6.7	2.60	7.82	8.35	100.00	.00	.00
3913	11.0	8.4	2.60	7.88	9.54	100.00	100.00	.00
6701	11.2	8.6	2.60	8.75	10.07	100.00	100.00	.00
2307	10.6	8.1	2.50	7.95	9.27	100.00	100.00	.00
3516	11.8	9.3	2.50	7.76	10.03	100.00	100.00	.00
5808	9.6	7.2	2.40	7.61	8.52	100.00	100.00	.00
2201	11.8	9.5	2.30	8.90	10.71	100.00	100.00	.00
4010	12.4	10.1	2.30	8.57	11.15	100.00	100.00	.00
6210	11.9	9.6	2.30	8.33	10.40	100.00	100.00	.00
4904	11.3	9.1	2.20	8.63	10.29	100.00	100.00	.00
6709	10.3	8.1	2.20	7.83	9.04	100.00	100.00	.00
6619	9.5	7.3	2.20	7.64	8.57	100.00	100.00	.00
3921	10.9	8.8	2.10	7.20	9.19	100.00	100.00	.00
6603	11.0	8.9	2.10	8.18	9.89	100.00	100.00	.00
7415	10.6	8.5	2.10	7.94	9.27	100.00	100.00	.00
6515	9.8	7.8	2.00	7.13	8.54	100.00	100.00	.00
3611	10.3	8.3	2.00	8.36	9.23	100.00	100.00	.00
3732	13.2	11.2	2.00	9.30	11.99	100.00	100.00	100.00
7409	10.0	8.0	2.00	7.99	9.04	100.00	100.00	.00

【０１１４】

【表３Ｂ】

表3B　HbA1cの変化が≧2ユニットのT2DM被験者

ID	HBA0	HBA6	DHBA	F1	F2	HIT F1	HIT F2	HIT HBA0
6754	10.8	7.0	3.80	6.90	9.03	100.00	.00	.00
6361	11.3	7.6	3.70	8.51	10.20	100.00	.00	.00
6270	12.0	8.6	3.40	7.85	10.03	100.00	100.00	.00
6264	11.1	7.8	3.30	8.31	9.70	100.00	.00	.00
6355	11.8	8.6	3.20	7.99	9.90	100.00	100.00	.00
3961	10.8	8.0	2.80	9.13	9.73	100.00	.00	.00
6555	11.1	8.3	2.80	8.11	9.55	100.00	100.00	.00
8052	11.7	8.9	2.80	7.68	9.80	100.00	100.00	.00
5356	9.7	7.0	2.70	6.75	8.20	100.00	100.00	.00
3966	10.3	7.7	2.60	8.08	9.07	100.00	100.00	.00
908	9.5	6.9	2.60	7.47	8.23	100.00	100.00	.00
6554	10.7	8.1	2.60	8.16	9.42	100.00	100.00	.00
2353	11.1	8.7	2.40	8.99	9.90	100.00	100.00	.00
4064	11.3	8.9	2.40	7.89	9.88	100.00	100.00	.00
6351	10.1	7.7	2.40	7.92	8.63	100.00	100.00	.00
7551	12.2	9.8	2.40	9.17	11.02	100.00	100.00	.00
6358	8.4	6.1	2.30	7.00	7.32	100.00	.00	.00
3965	10.1	7.8	2.30	7.83	8.64	100.00	100.00	.00
914	11.1	8.8	2.30	9.57	10.33	100.00	100.00	.00
1603	10.2	7.9	2.30	8.02	8.88	100.00	100.00	.00
1708	10.8	8.6	2.20	7.62	9.24	100.00	100.00	.00
3761	12.4	10.2	2.20	9.13	10.86	100.00	100.00	.00
3768	11.2	9.0	2.20	8.29	9.74	100.00	100.00	.00
326	10.3	8.2	2.10	7.45	8.78	100.00	100.00	.00
109	9.3	7.2	2.10	7.70	8.18	100.00	100.00	.00
1501	11.9	9.8	2.10	8.52	10.18	100.00	100.00	.00
3964	13.7	11.6	2.10	10.08	12.65	100.00	100.00	100.00
4352	12.2	10.1	2.10	9.51	11.14	100.00	100.00	.00
7858	12.1	10.0	2.10	9.53	11.01	100.00	100.00	.00
4256	10.6	8.6	2.00	8.76	9.69	100.00	100.00	.00
4752	10.1	8.1	2.00	8.51	8.87	100.00	100.00	.00
6556	11.1	9.1	2.00	8.72	9.68	100.00	100.00	.00
6562	7.9	5.9	2.00	7.07	7.04	100.00	100.00	.00
8255	10.9	8.9	2.00	8.90	9.87	100.00	100.00	.00

【０１１５】

表３Ａおよび３Ｂにおいて、

ID－被験者のID番号、

HBA0－ベースラインHbA1c、

HBA6－測定された6か月のHbA1c、

DHBA－ベースラインおよび6か月のHbA1cの間の絶対差額、

F1－関数F1による評価されたHbA1c、SMBGデータのみ、

F2－HbA1c分析評価を前に使用する関数F2による価されたHbA1c、

Hit F1＝100、F1が6か月のHbA1c測定の20%以内にある場合、さもなければ0、

Hit F2＝100、F2が6か月のHbA1c測定の20%以内にある場合、さもなければ0、

Hit HbA0＝100、ベースラインHbA1cが6か月のHbA1c測定の20%以内にある場合、さもなければ0

【０１１６】

詳細な結果－トレーニングDNTAセット

【０１１７】

このセクションは、アルゴリズム1の最適化に向けてのステップについて記述する。こ

の最適化は２部、すなわち(1) 前のHbA1c測定が利用可能ではないと仮定すること、そして(2) 先のHbA1cをHbA1cの予測に使用することができるかもしれないと仮定すること、を含んでいた。

【０１１８】

いくつかの異なる機能は、SMBGデータとHbA1cの関係の記述のために考慮された。最適には、演算の正確さおよび単純性の点から、SMBG測定値、低および高BG指標、の平均の一次関数であるように思われ、先のHbA1c測定が使用されない場合は、先のHbA1cおよび高いBGインデックスの別の一次関数である。非線形の関係は、モデルの適合度を質の増強をしなかった、それゆえ実用化のために考慮されない。

【０１１９】

トレーニングデータセット１－先のHbA1cなし

線形回帰モデルは関数F1の係数を最適化するために使用された。最適係数は前のセクションにおいて示された。ここで、我々は、モデルの適合度に関するデータを与える:

複数のR　0.71461
R正方形　0.51067
分散分析

	DF	平方和	平均平方
回帰	3	154.57097	51.52366
残余	90	148.10903	1.64566

F=31.30889　Signif F=.0000

このモデルの残余の分析は残余の正規分布への近似を示した(図11参照)。残余のSDは1.2(平均は定義によって0)であった。したがって、我々は、このモデルがデータについてよく記述したと受け入れることができる。

【０１２０】

トレーニングデータセット２－先のHbA1c

線形回帰モデルは関数F2の係数を最適化するために使用された。最適係数は前のセクションにおいて示された。ここで、我々は、モデルの適合度に関するデータを与える:

複数のR　0.86907
R正方形　0.75528
分散分析

	DF	平方和	平均平方
回帰	4	38.70237	9.67559
残余	54	12.54000	0.23222

F=41.66522　Signif F=.0000

このモデルの残余の分析は残余の正規分布への近似を示した(図12参照)。残余のSDは0.47であった。したがって、我々は、このモデルがデータについてよく記述したと受け入れることができる。

【０１２１】

また、先のHbA1cのないおよびHbA1cを備えたモデルを比較すると、我々は、先のHbA1cが演算への算入に利用可能な場合、帰着するモデルは、R^2の点および線形予測残数の点から本質的によいと結論を下すことができる。

【０１２２】

しかしながら、我々が前のセクションで見たように、先のHbA1cは無関係なデータセット中の予測の精度に寄与せず、そして、HbA1cが本質的に変わった時、ある場合には、アルゴリズムが迅速な変更の原因となる能力をさらに妨害している。したがって、たとえ先のHBAICは統計視点から見てよいかもしれないとしても、将来のメーターで測定の入力の包含物を正当化することは、十分な実際的なユーティリティを持たないかもしれない、と結論付けることができる。さらに、我々は、HbA1c入力を有用であるとするHbA1c分析評価およびSMBGプロフィールの間の経過タイムが何でありえるか知らない。恐らく、これは、その時限中にHbA1cの変更に依存する。 我々が前のセクションで見たように、2つのHbA1c

ユニットの変更は先のHbA1c測定を完全に役立たなくする。

【０１２３】

HbA1cに対するSMBGの比率

【０１２４】

我々は、モデル・フィットの統計精度を改善し、かつ合理的な臨床の適用範囲を維持するために今代替的方法を示すだろう。45日間のSMBG測定の平均とHbA1cとの比率がほとんど完全な正規分布を持っている単位であることがわかる(コルモゴブ（Kolmogrorov）-スミノブ（Sminov）テストによって証拠づけられたように)、そして、最も重要なことには、その比が1.0未満、1.0と1.2の間、および1.2以上の被験者の３グループを識別するということである。最初の２つの各グループは、被験者のおよそ４０％を占め、第３グループは被験者のおよそ２０％を占める。これはT1DMとT2DMの両方に有効で、テストデータ・セットと同様にトレーニングの中でも観察される。さらに、この比率は時間とともにかなり安定しているように見えて、恐らく患者SMBG習慣を反映する単位である。(例えば、BGが低い場合にSMBGがほとんど時々行なわれれば、帰着する平均はHb1cを過小評価し、また対応する比率は1.0未満になるであろう)。これが利用可能なデータで検証することができない単に仮説であると心に留めておいて、我々は、ある時点での各人の比率を知るに際してあるユーティリティを実証すると思われるいくつかの分析をする。これは先のHbA1cを知ることと同等に見えるかもしれない。また、それはデータ入力の点から恐らく等価である。しかしながら、比率の使用は、先のHbA1cの使用と非常に異なる。予測方程式へ直接算入される代わりに、比率は、3つの異なる予測方程式のうちの1つの使用に人を分類するために使用される。これらの新しい方程式はHbA1cを直接算入せず、したがって、そのような算入が引き起こすかもしれない予測の慣性によって苦しまない。さらに、平均のHbA1cは、比率によって定義された3つのグループ間で本質的に異ならず比率に関連づけられない。したがって、人によって比率が異なる理由はHbA1cと無関係であるに違いない。

【０１２５】

我々が先ずそれらの比率によって3つのグループの被験者を分類し、そしてトレーニング・データセット中の分離した回帰を行なう場合、回帰モデルの適合度は、本質的に増加する：(1) グループ1(比率<1.0)では、我々は複数のR=0.86およびR^2=0.73を得る、(2) グループ2(1.0と1.2の間の比率)においてフィットはほとんど完全、R=0.97、R2=0.94である、そして(3) グループ3(比率>1.2)においてフィットは最悪のR=0.69、R2=0.47である。３つのすべての回帰モデルが先のHbA1cを含んでいるとは限らないので、適合度は、被験者の約80%で劇的に増加し、被験者の残りの20%に対して同じままであり、また、フィットが悪くなる被験者は前もって識別することができると、我々は結論を下すことができる。

【０１２６】

さらに、被験者の比率によって3つのグループにおいてセットされたテスト・データを分離して、我々は、我々が以前に達成したことがある精度に似ている予測精度をうる(表4Aおよび表4B)。

【０１２７】

【表４Ａ】

表4A　T2DM(N=319被験者)におけるアルゴリズム1の正確さ

	比率 <1.0	1.0≦ 比率 ≦1.2	比率 >1.2
AERR	0.70	0.63	0.74
PERR (%)	7.8	7.4	7.9
HIT20 (%)	93.8	93.0	95.5
HIT10 (%)	68.8	73.4	72.7
MISS 25 (%)	3.1	2.6	0.0

【０１２８】

【表４Ｂ】

表4B T2DM(N＝319被験者)におけるアルゴリズム1の正確さ

	比率 <1.0	1.0≦ 比率 ≦1.2	比率 >1.2
AERR	0.63	0.68	0.89
PERR (%)	7.6	7.8	8.8
HIT20 (%)	97.4	95.0	95.3
HIT10 (%)	67.2	65.3	57.7
MISS 25 (%)	0.0	1.7	0.0

【０１２９】

要するに、各被験者のSMBG対HbA1c比率を知ることおよび別の評価を使用することは、臨床の精度を失わずに、モデルの統計パフォーマンスを改善するようである。

【０１３０】

テストされた他の仮説および概念

【０１３１】

我々は、少なくとも実施例２によって収集されたデータの迅速かつもっと集中した分析に役立つと分かるかもしれない多くの他の仮説および概念をテストした。結果の簡潔な説明は以下のとおりである。

【０１３２】

(1) HbA1cは、午後、正午から午後6時に測ったMBG測定値にに最も関係しており(関連しており)、また断食時のSMBG測定(午前4時ないし午前8時)と最も関係なかった。しかしながら、食後にだけSMBG測定することはHbA1cの予測を改善することにはならない。これに反して、もし［比較的小さいが重要である］その日を通じて全ての時間のの異常な時間のコントリビューションを無視すると、予測は更に悪くなるであろう。その日を通じての異なる時間が異なる重みづけを得る場合、わずかにHbA1cの予測を改善することは可能であるが、その改良はそのモデルの追加的な複雑化を正当化するのには十分ではない。

【０１３３】

(2) 2つのグループがHbA1cで一致しても、T1DMと比較して、T2DMにおいてHbA1cおよび平均SMBGの関係は、本質的により強い。直接の相関の点では、T1DMでは、係数は約0.6である。その一方でT2DMでは、係数は研究の全体にわたって約0.75である。

【０１３４】
(3) SMBGおよびHbA1c分析評価(より高くより近位の結果に重みを加えるように)の間の経過タイムに応じてSMBG測定の異なる重みづけの実験は、HbA1cのよりよい予測をもたらさなかった。
【０１３５】
(4) 年齢のような人口統計学的な変数の算入、糖尿病の期間、性別などは、HbA1cの予測を改善しない。
【０１３６】
(5) HbA1cおよび平均SMBG(mmol/lで測定された)のできるだけ単純な線形の関係は、次の方程式で与えられる:HbA1c=0.41046*BGMM+4.0775．方程式F1およびF2より統計的に劣っているが、この方程式は、(HbA1c分析評価からの20%未満の偏差での)T1DMおよびT2DMの双方において約95%正確なHbA1c判断を提供し、そして低くおよび高いBG指標の演算が1メーターでとり込むための問題を示すならば、おそらく有用であろう（しかしながら、低いBGインデックスを計算することなく、低血糖症の予測はできない。したがって、この方程式は、アルゴリズム1を含むがアルゴリズム2および3を含まないメーターにのみ役立つかもしれない。
【０１３７】
アルゴリズム2:SHの長期的なリスクの評価
【０１３８】
実施例１は、これに限定されるものではないが、生化学の重要な低血糖症(BG測定≦39mg/dlとして定義されたBSH)あるいは生化学の中位の低血糖症(39mg/dl＜BG測定≦-55mg/dlとして定義されたBMH)の個々の可能性を評価することを含めるアルゴリズム２の展開を提供する。さらに、我々は、昼間SHと比較して、アルゴリズム2が夜行性の(真夜中から午前7:00まで)SHのよりよい発生を予想できるかどうか評価することを計画した。
【０１３９】
アルゴリズム2は分類アルゴリズムである。すなわち、被験者用のSMBGデータに基づいて、それは、将来のBSHあるいはMSHのためのあるリスク・カテゴリーの被験者を分類する。アルゴリズム2の起こり得る将来の実際の適用に可及的に接近させるために、我々は以下のように行った。
(4) 先ず、いくつかの最適の分類変数および最適の分類カテゴリー最適期間およびSMBGの最適の頻度がトレーニングデータセット1から引き出された。
(5) 、その後、テスト・データ・セットは2つのセクションへ分割された。最初の45日と残りの日である。
アルゴリズム2の最適パラメータは、データの最初の45日間の部分に適用された。また、将来のBSHあるいはMSHの評価された可能性はデータの第2の部分におけるBSHおよびMSHを予想するために使用された。
(6) アルゴリズム2の正確の詳細な推定はテスト・データだけを使用して作られた。
【０１４０】
トレーニングとテスト・データのセットのこの分離は、T1DMまたはT2DMを備えた被験者の他のデータにアルゴリズム2の評価された正確を一般化することができると我々が断言することを可能にする。さらに、エミリンデータが集中治療を受けていた被験者から集められたので、我々は、アルゴリズム2がテストされ低血糖症のための変わり増加するリスクを備えた被験者に役立つと証明される、と推測することができる。
【０１４１】
結果の要約
【０１４２】
＊将来のBSHあるいはBMHの可能性の推定に必要とされた最適のSMBGデータ収集期間は、40～45日である。SMBGの最適の頻度は1日当たり3～4つの測定である。測定の多数は、アルゴリズム2の予言的な力の実質的増加に結びつかない。1日当たり3つ未満の測定で、予言的な力は低下する。しかしながら、この要求は、45日間の観察期間の間1日当たりの測

定の平均数に言及し、それは、毎日3-4の測定を行なう必要があることを必ずしも意味しない。

【０１４３】

＊予測変数と将来のSHの関係およびMHは厳密に非線形である。それゆえ、直接の線形モデルは、R2=50%を達成することができるが(それに比べて、DCCTで最良の結果は将来のSHの8%の予測だった)、線形の方法は最適予測には適用可能ではない。

【０１４４】

＊夜行性のSHの分離した予測は、昼間SHの予測より一般に弱い。

【０１４５】

＊将来のBSHおよびBMHのための15のリスク・カテゴリーが識別された。低いBGインデックスと他の変数の間のコンビネーションは同様にうまくいったが、カテゴリーの最良の分離は低いBGインデックスに基づいて単独で達成された。

【０１４６】

＊BSHとBMHの頻度はT1DMとT2DM(表5を参照)の間で異なっていたが、リスク・カテゴリーを与えられた条件付きの頻度はT1DMとT2DMの間で異なっていなかった。これは、SH AND MHのリスクへの一体になったアプローチを可能にした。

【０１４７】

＊将来の様々な経験的確率は15のリスク・カテゴリーのために計算され比較された。比較はすべて高度に重要だった。p's < 0.0005

【０１４８】

＊これらの経験的確率は、各リスク・カテゴリーの将来のBSHおよびBMHの可能性を生じさせる2つのパラメーターウエイブル分布によって接近された。

【０１４９】

＊これら近似値の適合度は、非常によかった。決定係数はすべて85%以上にあった。いくつかは98%(図1-5および9-10を参照)と高かった。

【０１５０】

詳細な結果-テスト・データ・セット

【０１５１】

SH/MHの人的危険カテゴリーの識別：600名の被験者すべてのデータはこれらの分析に使用された。低いBGインデックス(LBGI)は、SMBGデータ収集のその人の最初の45日から各被験者のために計算された。その後、LBGIは、トレーニングデータセット1で引き出されるような15の最適のリスク・カテゴリー(0～14に及ぶ変数RCAT)のうちの1つに分類された。これらのリスク・カテゴリーは不等式によって定義される:

もし(LBGI le 0.25)ならばRCAT=0.
もし(LBGI gt 0.25およびLBGI le 0.5)ならばRCAT=1
もし(LBGI gt 0.50およびLBGI le 0.75)ならばRCAT=2
もし(LBGI gt 0.75およびLBGI le 1.00)ならばRCAT=3
もし(LBGI gt 1.00およびLBGI le 1.25)ならばRCAT=4
もし(LBGI gt 1.25およびLBGI le 1.50)ならばRCAT=5
もし(LBGI gt 1.50およびLBGI le 1.75)ならばRCAT=6
もし(LBGI gt 1.75およびLBGI le 2.00)ならばRCAT=7
もし(LBGI gt 2.00およびLBGI le 2.50)ならばRCAT=8
もし(LBGI gt 3.00およびLBGI le 3.50)ならばRCAT=9
もし(LBGI gt 3.50およびLBGI le 4.00)ならばRCAT=10
もし(LBGI gt 4.00およびLBGI le 4.50)ならばRCAT=11
もし(LBGI gt 4.50およびLBGI le 5.25)ならばRCAT=12
もし(LBGI gt 5.25およびLBGI le 6.50)ならばRCAT=13
もし(LBGI gt 6.50)ならばRCAT=14

【０１５２】

BSHとBMHの観察された頻度: 各被験者について、SMBGによって登録されたBSHとBMHのど

んな発生も、最初の45日間のデータ収集に続く1か月、3か月、6か月の期間数えられた。表5Aは、T1DMの0、>=2、>=3 BSHおよびBMHの観察された頻度を示し、表5Bは、T2DMの同様のデータを示す。

【０１５３】

【表５Ａ】

表5A　T1DMにおけるBSHおよびBMHの観察された頻度

	BSH (BG ≤ 39 mg/dl)			BMH (39 mg/dl < BG ≤ 55 mg/dl)		
	1 か月	3 か月	6 か月	1 か月	3 か月	6 か月
平均 # / 被験者	0.82	1.77	2.74	3.64	8.33	12.93
% Ss with 0 episodes	62.8	50.8	46.6	25.2	18.0	17.7
% Ss with ≥ 2 episodes	18.8	33.1	38	64.3	75.6	77.1
% Ss with ≥ 3 episodes	9.8	23.3	28.2	50.8	68.0	71.1

【０１５４】

【表５Ｂ】

表5B T2DMにおけるBSHおよびBMHの観察された頻度

	BSH (BG ≤ 39 mg/dl)			BMH (39 mg/dl < BG ≤ 55 mg/dl)		
	1 か月	3 か月	6 か月	1 か月	3 か月	6 か月
平均 # / 被験者	0.18	0.53	0.76	1.11	2.93	4.59
% Ss with 0 episodes	91.4	84.9	81.3	73.0	61.1	55.8
% Ss with ≥ 2 episodes	3.6	8.6	10.1	18.1	26.7	30.3
% Ss with ≥ 3 episodes	1.5	5.9	7.4	13.9	21.4	25.8

【０１５５】

夜行性のBSHおよびBMHは、SMBGによって登録されたすべてのエピソードのおよそ15%に相当した。トレーニング・データセットでのように、夜行性のエピソードとすべての予測変数の間の相関はより弱かった。我々は、夜行性のエピソードのターゲットとされた予測が効果がないだろうと結論を下す。

【０１５６】

将来のBSHおよびBMHの経験的確率：将来のBSHおよびBMHのためのある経験的確率は15のリスク・カテゴリーのそれぞれにおいて計算された。これらの可能性は次のものを含む:(1) 次の1か月、3か月、6か月以内の少なくとも1つのBSHあるいはBMHの可能性、(2) 次の3か月および6か月以内の少なくとも2つのBSHあるいはBMHの可能性、および(3)次の6か月以

内の少なくとも3つのBSHあるいはBMHのための可能性。もちろん、要求に応じて他のコンビネーション可能性も計算することは起こり得る。

【０１５７】

この分析からの非常に重要な結論はリスク・カテゴリーが与えられたことであった。将来のBSHおよびBMHの可能性は、T1DMとT2DMの間で著しく異ならなかった。これは、T1DMとT2DMの両方においてこれらの可能性の経験的・理論的な推定への一体になったアプローチを可能にする。それゆえ、T1DMとT2DMの患者のデータは次の分析のために組み合わせられた。

【０１５８】

図1-5および9-10は、15リスクカテゴリーに沿ってプロットされた6つの計算された経験的確率の拡散プロットを示す。BSHのための経験的確率は黒い三角形によって示され、BMHのための経験的確率が赤い正方形によって示されている。

【０１５９】

経験的確率のセットはすべてunivariate ANOVAを使用した15のリスク・カテゴリーと比較された。また、p-レベルはすべて0.0005未満だった。したがって、我々は、異なるリスク・カテゴリーのBSHとBMHのエピソードの頻度間の有意差を大いに観察する。

【０１６０】

将来のBSHおよびBMHのための理論的な可能性：将来のBSHおよびBMHの可能性の直接の方程式の推定を使用するために、我々は2つのパラメーターワイブル確率分布を使用して、経験的確率に接近した。ワイブル分布機能は方程式から与えられる:

$F(x)=1-\exp(-a.x^b)$, いずれのx>0、さもなければ0

【０１６１】

統計注: それぞれ、パラメーターa および bは0を越えるもので、スケールおよび形状パラメーターと呼ばれる。特別な場合b=1では、ワイバル（Weibull）の分配は指数関数的になる。この分配は、互いに完全に無関係でないランダムに生じる技術的な故障の分配としての問題を巧みに計画実行するのに頻繁に使用される(失敗が完全に無関係ならば、それらは指数分布(例えばb=1)によって記述されるポアソン過程を形成するだろう)。ここの状況は間接的に類似している。― 我々は、完全に独立していなく、我々の従来の研究によって証拠づけられるようなクラスタに生じる傾向がある出来事(失敗)の分配について記述する必要がある。

【０１６２】

経験的確率の各セットは、上に与えられた理論的な方程式によって接近した。パラメーターは非線形の最小二乗法を使用して評価された(線形の倍対数のモデルから与えられた初期値パラメタ判断で)。各モデルの適合度はその決定係数(D^2)によって評価された。この統計は線形回帰中のR^2のそれに似ている意味を持っている。しかしながら、R^2は非線形モデルに適用可能ではない。

【０１６３】

モデル・フィットは、BSHの可能性を黒線として、およびBMHの可能性を鎖線として図1-6に示される。各図で、我々は、対応するモデルのパラメーター推定値を示す。而して我々は、最初のSMBGに続いて、1か月、3か月、6か月の時期の 0, >=1, >=2, >=3 BSHかBMSエピソードの可能性を計算するために直接の方程式を与える。これらの方程式のうちのいくつか、すなわちそれらのバージョンは、SHとMHのリスクの指標としてモニタ装置またはソフトウェアに含むことができる

【０１６４】

D^2(またその平方根D)の値は近似値の正確の指標として各図以下に与えられる。値はすべて85%以上にあり、幾つかは98%に達し、それは近似値が非常によいことを示し、経験的確率の代わりに理論的なそれが将来の研究/適用において使用することができることを確認するものである。

【０１６５】

1つ以上の中位あるいは重い低血糖エピソードの理論的な可能性は、図1において示され

るような方程式から与えられる:

P(MH>=1)=1-exp(-exp(-1.5839)*Risk**1.0483)

P(SH>=1)=1-exp(-exp(-4.1947)*Risk**1.7472)

【０１６６】

図1は、低いBGインデックスによって定義された各々の15のカテゴリーの危険水準のためのSMBG評価の後の1か月以内における中位(点線)および重い(黒線)低血糖症用の経験的・理論的な可能性を示す。モデルは非線形であるので、適合度は、線形モデルにおけるR2のアナログである、決定係数D^2によって評価される。決定係数とそれらの平方根は以下のとおりである:

SH Model:D=96%, D=98%

MH Model:D=87%, D= 93%

【０１６７】

1つ以上の中位あるいは重い低血糖エピソードの理論的な可能性は、図2において示される方程式で与えられる:

P(MH>=1)=1-exp(-exp(-1.3731)*RISK**1.1351)

P(SH>=1)=1-exp(-exp(-3.2802)*Risk**1.5050)

【０１６８】

図2は、低いBGインデックスによって定義された各々の15のカテゴリーの危険水準のSMBG評価の後3か月以内の中位(点線)および重い(黒線)低血糖症の経験的・理論的な可能性を示す。

【０１６９】

決定係数とそれらの平方根は以下のとおりである:

SH Model: D^2=93%, D=97%

MH Model: D^2=87%, D= 93%

【０１７０】

1つ以上の中位あるいは重い低血糖エピソードの理論的な可能性は、図3において示されるような方程式で与えられる:

P(MH>=1)=1-exp(-exp(-1.3721)*Risk**1.3511)

P(SH>=1)=1-exp(-exp(-3.0591)*Risk**1.4549)

【０１７１】

図3は、低いBGインデックスによって定義された各々の15のカテゴリーの危険水準のSMBG評価の後6か月以内の中位(点線)および重い(黒線)低血糖症の経験的・理論的な可能性を示す。

【０１７２】

決定係数とそれらの平方根は以下のとおりである:

SH Model: D^2=86%, D=93%

MH Model: D^2=89%, D=95%

【０１７３】

1つ以上の中位あるいは重い低血糖エピソードの理論的な可能性は、図3において示されるような方程式で与えられる:

P(MH>=2)=1-exp(-exp(-1.6209)*Risk**1.0515)

P(SH>=2)=1-exp(-exp(-4.6862)*Risk**1.8580)

【０１７４】

図4は、低いBGインデックスによって定義された各々の15のカテゴリーの危険水準のSMBG評価の後3か月以内の２以上の中位(点線)および重い(黒線)低血糖エピソードの経験的・理論的な可能性を示す。

【０１７５】

決定係数とそれらの平方根は以下のとおりである:

SH Model: D^2=98%, D=99%

MH Model: D^2=90%, D=95%

【０１７６】
２つ以上の中位あるいは重い低血糖エピソードの理論的な可能性は、図5において示されるような方程式で与えられる:
P(MH>=2)=1-exp(-exp(-1.7081)*Risk**1.1955)
P(SH>=2)=1-exp(-exp(-4.5241)*Risk**1.9402)
【０１７７】
図5は、低いBGインデックスによって定義された各々の15のカテゴリーの危険水準のSMBG評価の後6か月以内の２以上の中位(点線)および重い(黒線)低血糖エピソードの経験的・理論的な可能性を示す。
【０１７８】
決定係数とそれらの平方根は以下のとおりである:
SH Model: D^2=98%, D=99%
MH Model: D^2=89%, D=95%
【０１７９】
３つ以上の中位あるいは重い低血糖エピソードの理論的な可能性は、図9において示されるような方程式で与えられる:
P(MH>=3)=1-exp(-exp(-2.0222)*Risk**1.2091)
P(SH>=3)=1-exp(-exp(-5.5777)*Risk**2.2467)
【０１８０】
図10は、低いBGインデックスによって定義された各々の15のカテゴリーの危険水準のSMBG評価の後6か月以内の３以上の中位(点線)および重い(黒線)低血糖エピソードの経験的・理論的な可能性を示す。
【０１８１】
決定係数とそれらの平方根は以下のとおりである:
SH Model: D^2=97%, D=99%
MH Model: D^2=90%, D=95%
【０１８２】
詳細な結果-トレーニング・データセット
【０１８３】
トレーニング・データセットは、重い低血糖症の毎月の日記によってフォローされたSMBGデータを含んでいた。BSHとBMHがカットオフBG価値によって識別された場合、テスト・データ・セットに対立するものとして、毎月の日記は、低血糖症により無意識、麻痺、自己医療用無力あるいは重要な認知障害として定義された徴候的な重いエピソードの報告書を含んでいた。SMBGに続く6か月以内に、被験者は、1人当たりの平均2.24のそのようなエピソードを報告し、そのようなエピソードを報告しない被験者は67%であった。統計視点から見て、これは、単独でSHエピソードの分配を本質的に歪め、線形方法の適用に適さない。しかしながら、最終モデルを構築するためのではなくSHの予測への様々な変数の相対的寄与率を評価するために線形回帰を使用することができ得る。我々は次の3つの分析を行なった:
【０１８４】
(1) SH履歴についての知識の欠如：SHの履歴についてのどんな知識も無視して、我々は、ベースラインHbA1cおよび平均BG、低いBGインデックスのようなSMBG特性からの将来のSHを予想するために回帰を使用し、かつ変更のBG危険率を評価した（変数はすべてオリジナルの発明開示に記述されている)。以前同じように繰り返し見つけたように、HbA1cおよび平均BGはSHの予測へ何ら貢献するものではなかった。最終回帰モデルは低いBGインデックスおよび変更のBG危険率を含んでおり、次のような適合度があった:
複数のR　0.61548
R正方形　0.37882
分散分析
F=37.74772　Signif=0.0000

式中の変数

変数	B	SE B	Beta	T	Sig T
LBGI	4.173259	0.649189	2.104085	6.428	.0000
RATE	-5.749637	1.091007	-1.724931	-5.270	.0000
（定数）	-2.032859	0.790491		-2.572	.0117

【０１８５】

(2) 先のSHについての知識: 我々がスクリーニングアンケートにおいて報告されるような前の年にSHエピソードの数を含んだ時、この変数は将来のSHの分散のさらに11%を占めた:

複数のR 0.70328

R正方形 0.49461

分散分析

F=29.35999 Signif=0.0000

式中の変数

変数	B	SE B	Beta	T	Sig T
LBGI	0.337323	0.074286	0.375299	4.541	.0000
RATE	-4.350779	1.036380	-1.305264	-4.198	.0001
（定数）	-2.136619	0.7177334		-2.979	.0037

【０１８６】

(3) 先のSHの数についての知識なしで、人がSHを以前に持っていたか、持っていなかったかどうかだけを知って、我々は、SMBG変数だけを使用して、将来のSHの分散の45%を説明することができた。

【０１８７】

(4) 最後に、2つの別個の線形モデルは、昼間SHにおける分散の55%対夜行性のSHにおける分散の25%を占めた。また夜行性のSHを備えたすべての予測変数の直接の相関は弱かった。夜行性のエピソードは、すべてのSHの30%に相当した。

【０１８８】

我々は、線形の予測モデルが将来のSHの分散の約40～50%を直接占めるかもしれないと結論を下す。しかしながら、そのようなモデルは、その線形予測残数(それらは糖尿病の個体群を横切ってSHエピソードの数の高度に歪めた分配による)の点からよく平衡を保たれない。それを立証する統計証拠は、図13の正常な可能性プロットから与えられる。それは、それらの期待値からの標準化残差の本質的な偏差を示す

【０１８９】

したがって、我々は、これらのカテゴリーにおいて後のSHの可能性のSMBGデータおよび推定を使用して、リスク・カテゴリーへ被験者の分類に基づいたSHを予想することへの別のアプローチを採用する。我々は、リスク・カテゴリー間の差を最大限にし、リスク評価(カテゴリーの最大の数での)の最大の分解を達成しようとする様々な分類モデルを試みた。

【０１９０】

最良の結果は、15のリスク・カテゴリー(前のセクションの最初に示された)を持っていた、低いBGインデックスに単独で基づいた分類によって達成された。

【０１９１】

カテゴリー間のその最良の分離に加えて、この結果は同様に他の長所を持つ:(1) SHの履歴の予備的知識は必要ではない;(2) その計算は比較的単純で、BG変化率のような一時的な変数のトラッキングを要求しない、(3) その分類は、T1DMおよびT2DM患者(それらは先のSHについての知識用の要求なしで干渉性である)の両方に等しく適用可能と思われる。

【０１９２】

アルゴリズム3:低血糖症のための短期のリスクの評価

【０１９３】

実施例1は、これに制限されないが、以下についてアルゴリズム3の最適化を提供する。

(1) ベースライン長期リスク(アルゴリズム2からの)およびHbA1c(アルゴリズム1からの)の利用;
(2) 低血糖症警戒のリスク基準/しきい値;
(3) SMBGの頻度;
(4) 低血糖症の増加したリスクが検知され、一定の期間SMBGがない場合、低血糖症警戒体制が出されるべきであるかどうか、および
(5) 重い低血糖症の履歴のような人口統計学的な変数の貢献。

【０１９４】

イントロダクション

開発のより長い履歴を有するアルゴリズム1および2に対立するものとして、アルゴリズム3は、最近まで、不可能であると考えられていた命題を取り扱う。実際、任意の将来のBG値(特に低血糖症)の予測は従前から既知の値に基づいて不可能であるという一般的な認識がまだある。ライフスキャン社（Lifescan）社に利用可能な発明の開示に詳細に示された原稿にて報告した我々の従前の仕事は、この一般的な知覚に疑問を投げかける。
この論争の根拠について説明し、かつアルゴリズム3の背後の理由を明確にするために、我々は次の段落を盛り込む。

【非特許文献１６】ブレーマー　ティ、ゴフ　ディエイ(Bremer T and Gough DA)、血糖値は前の値から予測可能か? データのための教唆。糖尿病、1999,48:445-451

【０１９５】

糖尿病の特徴の数量化することにおけるの我々の哲学：

ホルモンの相互作用は、熟慮された内分泌系に依存して、主要なノードおよびダクトの多かれ少なかれ複雑な構造を持つ動的制御の生化学のネットワークによって支配される。糖尿病は、様々なレベルでインシュリン・グルコース・ダイナミクスのネットワーク制御を混乱させる。例えば、T1DMでは、インシュリンの自然な生産は完全に排除される、一方、T2DMでは、細胞中のインシュリンの利用はより大きなインシュリン抵抗性によって妨害される。T1DM(しばしばT2DMでは)では、外部インシュリン置換が必要とされ、それは制御系を、ピルまたはインスリン注射のタイミングおよび量、食べられた食物、身体活動を含む、不完全な外部要因に対して弱くする。これは、しばしば低血糖症と高血糖へ極端なBG可動域へと導く。多くの場合、すべての婆合いではないが、低血糖症は、反調整として知られた内分泌腺の反応を引き起こす。したがって、数学的に、時間経過のBG変動は、多くの内部・外部要因によって影響を受けた、複雑な動態体系のアクションの測定可能な結果である。
しかしながら、コントロールの複雑さが増加する場合、ランダムなマクロ行動を表示するために純粋に決定論的なシステムが発展する動的システムの理論から周知である。
それゆえ、時間(分)の短期間内では、人間のレベルで観察されるBG変動はほとんど決定論的であり、一方、より長い期間では、その変動はSHエピソードのような極端な推移を含めて、ほとんどランダムであろう。したがって、確率的なモデル化および統計上の影響は、より長い期間に亘るシステムの分析に非常に適切であるーアルゴリズム1および2によって採用されたパラダイム、それは、ある観察期間の後、値の範囲あるいは出来事の可能性を予測するために、LBGIおよびHBGIのような我々が初めて高度に発展させて測定を使用する。
短期間のうちにBG変動は決定論的なネットワークを使用して、モデル化し予想することができ、それは、常時監視にリンクされた将来の知的なインシュリン・デリバリ・デバイスの場合になるだろう。

【０１９６】

アルゴリズム３は、数時間から数日の中間のタイムスケールにおいて作動し、したがって、統計上の影響および決定論的なモデリングのコンビネーションを要求する。前者は個人のためのSHのベースライン・リスクを評価するために使用され、一方、後者は、個々のパラメーターの動的トラッキングおよびそれらの発生に先立ったSHエピソードの予測に使用されるだろう。デバイスにおいて実施された時、アルゴリズム３は以下のように作動す

るであろう。
(1) デバイスは、被験者のために特定のベースライン情報を収集し、個々のベースライン・パラメーターを確立する、
(2) その後、該デバイスは、SMBGデータの特性の特定のセットを追跡し始める、
(3) デバイスは、来たるSHのフラグをいつ上げ、もし脅威が縮小されることをデータが示すとこのフラグをいつ降ろすべきかを決定する、意志決定規則を備えている、
(4) フラグが上げられる場合、我々は被験者が次の24時間(予測時間)でSHのために警告されると考える。

【０１９７】

この動的な予測は、モデル・パラメータ最適化のレベルおよび最適解の精度の評価のレベルの双方において理論的な問題を引き起こす。アルゴリズム３のアクションの理解にとって非常に重要であるので、我々は第２の問題を明確にすることから始める。

【０１９８】

アルゴリズム３の正確さの評価:

アルゴリズム1および2が静的な予測を利用し、これらのアルゴリズムの評価基準が理論上明白であり、よりよい予測価である一方、アルゴリズム３では、最適化基準はもはや簡単ではない。これは予想されたSHエピソードのパーセンテージを増加させることによって、我々は余儀なく「上げたフラグ」の数を増加させるからであり、ひいてはそれが潜在的な「フォールス（偽）・アラーム」の数を増加させるからである。問題は、「フォールス・アラーム」が明確に定義されないという事実によって更に複雑になる。その純粋なフォームでは、フォールス・アラームは続かない上げられたフラグおよびSHエピソードになるだろう。しかしながら、人が徴候を知覚し、適切な処置を講ずれば、SHを回避することができるかもしれない。したがって、SHの生化学の能力がなくても、イベントが生じないかもしれない。この問題に対処するために、我々は次の最適化基準を採用する。
(1) 24時間以内に来たるSHの予測を最大限にする、
(2) 「フラグ上げ」の「フラグ下げ」に対する期間の比Rudを最小限にする、

【０１９９】

これら２つのポイントの１番目は明らかであるものの、２番目は付加説明を必要とするかもしれない。メーターでアルゴリズム３の実行の観点から見ること、すべてのSMBG決定でそのメーターは、来たるSHのためにフラグを上げるか、フラグを上げるべきでないかどうか決定する。フラグが上げられる場合、フラグを降ろすべき決定が下されるまで暫くの間(いくつかの後のSMBG測定に沿って)上げたままであるかもしれない。したがって、我々は、SMBGのポイントで起こる変化で「フラグを上げる」そして、「フラグを下ろす」ことの代替プロセスを持つことになる。上記ポイント（２）で言及した比率Rudは、フラグが上がっている間数えられ、フラグが下がっている間に数えられた平均時間まで分割された、ある人の平均時間である。

【０２００】

本発明の開示で示された我々の以前の最良の結果は、24時間以内のSHエピソードの44%の予測およびRud=1:7だった、例えば、ハイリスクの警戒の1日が7日間の警戒なしと交互に起こっていた。当時警告期間が少なくとも24時間であると我々が考えたので、アルゴリズムは、週に一度以上の頻度でなくフラグを上げるように最適化された。高いSHエピソードを経験していた被験者のデータを使用して分析した場合、この比率は受け入れられると考えられた。

【０２０１】

この研究の実施例1の間、SMBG記録とＳＨの記録を同時に含む他の利用可能な他のデータがなかったので、我々はアルゴリズム３のリファイメントのために同じデータセットを使用しなければならなかった。また、我々は、アルゴリズム３の正確さを評価するために同様の基準を使用した。しかしながら、我々はほかにものすべてを本質的に変更した。データのトラッキング、パラメータ推定、すべての閾値および意志決定規則は、もはや同じではない。これらの変更は、ボディのカウンターレギュレイトへのレザーブズの特定の「

涸渇」はSHに先行しかつこの涸渇はSMBGデータの使用により追跡することができるという新しい概念によって引き起こされた。この観念の正確な実行は、「意志決定規則」のセクションに記述されている。この「意志決定規則」が連続的な基準および多少人工的なカットオフを含んでいるので、いくつかの解決策が示され、更なる調査で最適のものとして1つが選択される。しかしながら、これらの結果のプレゼンテーションで、我々は、アルゴリズム３の将来の適用で実行される別の解決を選択することに決めてもよい。

【０２０２】

結果の要約

【０２０３】

先ず、以下に示された結果がすべて統計的有意差をうまく越えていることに注目することは重要である。次のセクションにおける幾つかの例で見られるように、観察された差は常に、高度に重要である(任意の想像可能な有意水準より下のp-値で)。アルゴリズム３のポイントは、個別ベースでSHエピソードの発生を予想することである。結果は次のとおりである。

【０２０４】

(1) 最小のベースライン観察期間は、1日当たり3-4の測定の頻度でおよそ2週間で得られた50のSMBG測定である。この時のあと、各被験者は、後に異なる意思決定規則を使う2つのリスク・グループのうちの1つに分類される。

【０２０５】

(2) 持っている6か月のデータから、我々は、観察の最初にこのグループ割り当てを一度行うことでが十分であることを知る。したがって、我々は、約6か月ごと、その所有者のグループ割り当てを再評価するためにメーターが50の測定を使用するだろうと考えることができる。

【０２０６】

(3) SMBGトラッキングの最適なラグは、1日当たり3-4の測定頻度で得られた100～150の測定である。言いかえれば、最適な意思決定基準は、1メーターのメモリにある150の測定をすべて使用する演算に基づくであろう。これはONE TOUCH ULTRAの記憶容量をシミュレートするためになされた。一般に、好結果は、一週間で得られた20の測定だけのラグを使用して達成されるが、より長いラグはよりよい予測をもたらす。

【０２０７】

(4) 意志決定法則は、被験者の低いＢＧインデックスおよび「暫定平均」計算を用いた他の関連するパラメータを追跡する新しい計算手順に基づく。特別のソフトウェアが、この手続きを実行し、かつ我々が持っていた利用可能なデータを処理するために設計された。プログラミングの観点から、この手続きの実行に必要なコードはわずか約20行のラインであり、それはLBGIの演算を含む。

【０２０８】

(5) (様々なパラメーターを使用して)いくつかの意志決定規則が研究された。SMBGの頻度にかかわらず、これらの規則は、Rud=L:7、Rud=1:25 to 53.4%で43.4%からSHの予測を24時間内のいかなる場所にも達成した。したがって、我々の前の結果と比較して、24時間以内のSHの予測は10%分増加した。

【０２０９】

(6) 更なる研究のための最適解として、我々は、24時間以内にSHの予想された50%およびRud=1:10を持る意志決定規則を選択する。次の結果が、異なる条件下でのこの最適解に言及する。

【０２１０】

(7) SMBGの最適の頻度は1日当たり4つの測定である。この頻度が達成されると、24時間以内のSHの予測は同じRud=1:10で57.2%まで増加する。SMBGの他の頻度は同様に研究され報告される。

【０２１１】

(8) もし我々が36あるいは48時間まで予測期間を拡大すれば、SHの予測は同じRud=1:10で

57%および63%までそれぞれ増加する。

【０２１２】

(9) ベースライン情報の利用は、SHの予測を本質的に増加させる。実際、アルゴリズム３の我々の旧バージョンに対する10%の増加は、完全にベースライン・トラッキングの使用による。しかしながら、このベースライン・トラッキングは、被験者からのどんな付加的な入力も使用しないメーターの自己較正の2週間の期間として今モデル化される。

【０２１３】

(10) SHあるいは前のHbA1cの履歴等の個人/人口学的情報は、SHのよりよい短期の予測に寄与しない。

【０２１４】

(11) SMBG活動のない延長された期間がある場合は常にフラグを上げることは正当化されない。メーターが来たるSHのための警告を出すただ一つの回数は使用の回数になるだろう。これは、SHの予測の大部分が非常に低いBGの再発(クラスタリング)に基づくからである。この再発の評価はアブストラクトにおいて示されている(コバチェック（Kovatchev)他、2002年6月のADA会のために準備された「多発性のSHの履歴のあるT1DM患者の中の再現する低血糖症および重い低血糖症(SH)」(付録参照)。

【０２１５】

データ処理の詳細な記述

【０２１６】

メーターは、各測定の日付および正確な時間(時、分、秒)と一緒にSMBG測定を記憶する。したがって、データ・セット２において、我々は、各被験者のSMBGレコードのある一時的なシーケンスを持っている。研究中に、合計75,495のSMBG測定(1日当たりの1人の被験者当たり平均4.01±1.5)が、参加者のメモリーメーターからダウンロードされた。被験者の毎月のダイアリーから、我々は、生じたSHエピソードの日および時間を持っていた。被験者は399(1つの被験者当たり4.76±6.0)SHエピソードを報告した。参加者のうちの68人(80%)は、SHの1つ以上のエピソードを経験した。これらの被験者は、彼等の人口統計的特性のどの点からもSH(被験者の残りの20%)を経験しなかった人々と異ならなかった。

【０２１７】

データの前処理：

特別のソフトウェアがデータの前処理のために開発された。これは次のものを含んでいた。(1) 各被験者のメモリ・メーター・データをBG測定の連続的な6～8か月間のシーケンスへを集めること、および(2)日および時間のシーケンスでＳＨの各被験者のレコードを一致させること。後者は以下のように行なわれた。各SMBG測定のために最も近いSHエピソードまでの時間(時/分)および最新のSHエピソードから経過した時間が計算された。したがって、それは(1)24時間、48時間など、各SHエピソードから期間を前後に測定し、そして(2)SMBG測定間の期間を測定することが可能であった。SHの性質(無感覚、無意識)により、SMBGは、SHの時に正確に行なわれなかった。而してアルゴリズム３の意図されたもののSHエピソードは、アルゴリズム２に使用された生化学的に重要な低血糖症を含んでいない。SHと最も近い前のSMBG測定の間のSHエピソード最小の経過タイムの平均は、5.2±4.1時間だった。15分以内のSMBG測定は29SHエピソード(7%)に先行した。各SHエピソードについては、我々は、そのエピソードに先立って24時間、36時間、48時間および72時間以内にどれだけのSMBG測定が行なわれたかを数えた。

【０２１８】

ベースライン・リスク価値および自己目盛測定の計算:

各被験者の低いBGインデックスはその人の第1 SNBG測定で計算される。ベースラインLBGIを計算するのに必要な測定の最少数はおよそ2週間で得られる50であると決定された。したがって、個々の新しいメーターについては、我々は、メーターがその所有者のSHのために全面的なリスクをスキャンする、最初の2週間の自己基準期間を予想する必要がある。最初の期間の後、その人は2つのリスク・グループのうちの1つ、低-中位のリスク(LBGI≦3.5(LMグループ))あるいは中位-高リスク(LBGI>3.5、MHグループ)に、分類される。我

々のテスト・データは、より正確な分類が必要でないであろうことを示す。この分類は、LMとMHのグループにおいて使用される異なる意志決定規則を可能にし、本発明の開示で示されたそのオリジナルのヒット率と比較して、アルゴリズムのヒット率をおよそ10%上げる。

【０２１９】

テスト・データでベースライン・リスクの再較正は必要ではなかった。したがって、人が治療の変化を経験しなければ、再較正が6か月ごとにほぼ行なわれるだろうと考えることができる。これは、SHの長期的な予測が最初の観察期間の後に6か月に全く有効なことを示すアルゴリズム2の結果と一致している。

【０２２０】

しかしながら、その人がその人の血糖コントロールの迅速な変化を経験すれば、再測定は恐らくより頻繁に要求されるであろう。再測定のための決定は恐らく自動化され、ランニングリスク値(次のパラグラフを参照)とベースラインLBGIとの間の観察された増加する差に基づくことができる。しかしながら、利用可能なデータは、我々が観察した被験者が低血糖症のためのそれらのリスクの本質的な変化を持たなかったので、我々がこの問題を明確にすることを可能にしない。

【０２２１】

SMBGパラメーターの計算:

前処理ステップの後、もう1個のソフトウェアが、切迫したSHの予測に使用されるSMBGパラメーターを計算するために設計された。

このソフトウェアは以下を含む。

【０２２２】

(1) 次のコードによって行われるBG測定ごとのために低いBGリスク価値(RLO)を計算すること(ここで、BGはmg/dlで測定され、そのユニットがmmol/lである場合その係数は異なる)、

```
scale=(ln(bg))**1.08405-5.381
risk=22.765*scale*scale
if (BG_1 le 112.5) then
  RLO=risk
else
  RLO=0
endif
```

【０２２３】

(2) 連続する数nで各SMBG測定のための、BG(n)、LBGI(n)の走る値の計算、および低いBGリスク価値の標準偏差であるSBGI(n))別の統計。これらの2つのパラメーターは、各SMBG測定からあるラグ(k)で後ろに計算された、例えば、その測定、BG(n)、および(k-1)はBG(n)に先立って得られた測定を含んでいた。

【０２２４】

(3) LBGI(n)およびSBGI(n)の計算は、次の再帰的なコードに基づく新しい暫定的な手段手順を使用した。

n-k(あるいはk未満の連続する数でメーター測定を測定するために正確な最大(1、n-K)で)の初期値:

```
LBGI (n-k)=rlo(n-k)
rlo2 (n-k)=0
```

n-kとnの間の任意の連続するiterationjに対する値:

```
LBGI(j)=((j-1)/j)*LBGI(j-1)+(1/j)*RLO(j)
rlo2(j)=(j-1)/j)*rlo2(j-1)+(1/j)*(RLO(j)-LBGI(j))**2
```

このサイクルが完成した後、我々はLBGI(n)の値を持ち、また、我々はSBGI(n)=sqrt(rlo2(n))を計算する。

【０２２５】
最高nがONE TOUCH ULTRAメーターで150であるので、最適なラグkのサーチは、k=10からk=15の範囲内に行なわれた。パフォーマンスの差は重要ではなかったが、最適なラグはK=150であると決定された(次のセクションを参照)。
【０２２６】
意志決定規則:
各SMBG測定では、手順は、来たるSHのためのフラグ警告を上げるべきかどうか決定する。フラグが上げられると、手順はそれを下げるべきかどうか決定する。これらの決定は、以下のように作用する3つのしきい値パラメーターα、β、γに依存する。
【０２２７】
低－中位のリスク(LMグループ)の被験者用
FLAG=0
if (LBGI(n) ≧α and SBGI(n) ≧ β) FLAG=1
if (RLO(n)≧ (LBGI(n)+γ*SBGI (n))) FLAG=1
【０２２８】
中～高リスクのグループの被験者については、第2のif-ステートメントだけがアクティブである。言いかえれば、LBGI(n)のランニング値およびその標準偏差SBGI(n)の両方がある閾値を超過すると、フラグは上げられる(例えば、1に等しくなる)、そして、低いBGリスクRLO(n)の現在値がLBGI(n)にγ標準偏差を加えた値を超過する場合も上げられる。
【０２２９】
ヒューリスティックな説明:
LBGI(n)およびSBGI(n)の値は、低血糖症のためのリスクのより遅い変化を反映する－ 本質的にこれらの値を変更するためにSMBGの数日がかかる。高いLBGI(n)がより頻繁でより極端な最近の低血糖症を意味するので、LBGI(n)およびSBGI(n)が数日の間に反規定する備蓄の執拗な涸渇(すなわちリプレニシュメントの不足)を反映すると結論を下すことができる。さらに、SBGI(n)はそのシステムの安定性のマーカーである－より大きなSBGI(n)は、被験者のBG変動の増加を示し、したがって、制御系は極端な異状に対して不安定かつ脆弱になる。したがって、第１論理式は、カウンターレギュラトリディフェンスが使い尽くされ、コントロール(外部または内部)が不安定になる場合は常に、SHが生じるという概念を反映する。第２の論理式は、現在の低いBGリスク価値が急にその移動平均より大きくなる場合は常に、フラグを引き起こして、低いBGリスクの急性の変化を説明する。中～高リスクのグループの被験者については、第２の論理式だけが関連するという事実がこれらの被験者の「永久の涸渇」および「永久の不安定」ステータスに付随する。これらの被験者が継続的に低いBG値であり、それらのBGが不安定であるので、どんな急性の低血糖エピソードもSHを引き起こすことができるだろう。一般に、重い低血糖症のためのフラグは、低い不安定なBGの期間の後に、あるいは最新のランニングのリスク平均(恐らく既に高い)から本質的に(リスク・スペースで)反する急性の低血糖の出来事の後に、上げられる。これらの危険信号のうちのどれも先行しないSHエピソードがこのアルゴリズムによって未解明のままだろうことは続く。以下の表5Cでは、我々は、いくつかの被験者用アルゴリズム３のアクションを例証するサンプル出力を示す。
【０２３０】

【表５Ｃ】

表5C: 数人の被験者用アルゴリズム3のアクションを例証するサンプル出力

ID	BG	SH	FLAG	TIME	ここに α=5, β=7.5, γ=1.5
135	70	.00	.00	53.75	被験者#135については、第1フラグはSHの約30時間前に揚げられ、16時間後であってSHの14時間前に得られる次の測定のために起こされた。この後の測定およびそれに続く2つの測定はSH前24時間以内である。したがって、我々は、このエピソードは予想されると考える。しかしながら、そのフラグはSH前約8時間20分に対し上げられる
135	77	.00	.00	41.09	
135	124	.00	.00	35.02	
135	51	.00	1.00	30.44	
135	50	.00	1.00	14.72	
135	66	.00	< 24h	10.60	
135	49	.00	1.00	8.30	
135		1.00			
...					
135	97	.00	.00	140.05	この被験者の第2SHエピソードは36分前にフラッグされる。
135	130	.00	.00	25.17	
135	59	.00	.00	20.20	
135	76	.00	.00	5.23	
135	41	.00	1.00	.62	
135		1.00			
219	200	.00	.00	40.72	この被験者はこのSHエピソードの約28.7及び11.2時間前に、2つの警告を受ける。
219	64	.00	.00	37.88	
219	43	.00	1.00	28.73	
219	225	.00	.00	16.22	
219	38	.00	1.00	11.18	
219	43	.00	< 24h	10.87	
219	75	.00	< 24h	4.52	
219		1.00			
222	156	.00	.00	19.08	この被験者はこのSHエピソードの約4時間45分前に、警告を受ける。
222	176	.00	.00	13.23	
222	83	.00	.00	9.72	
222	66	.00	.00	7.83	
222	42	.00	1.00	4.75	
222		1.00			
223	228	.00	.00	18.80	この被験者は12時間以内に2つの再発エピソードを経験した。フラッグは最初のエピソードの約6時間前に上げられ、それゆえ我々は両エピソードは予想されたハイリスク24時間以内であると考える。
223	149	.00	.00	14.15	
223	41	.00	1.00	5.85	
223		1.00			
223	110	.00	< 24H	6.00	
223		1.00			

【０２３１】

この出力のラインはそれぞれSMBG測定、あるいはSHエピソード(測定なし)を示す。IDは被験者のID数である、BGはmg/dlでのBGレベルである、SHエピソードが生じる場合は常にSH=1、アルゴリズム3がフラグを上げることを決定するとFLAG=1、TIMEは最も近いSHエピソードへの時間である。

【０２３２】

暫定的な手段手順のラグの最適化:

先の出版で、SHの48～24時間前の期間においBGレベルが減少しかつBG分散が増加したと、我々は報告した。24時間の期間にSH平均直前にBGレベルが更に低下し、BGの分散は増加し続け、LBGIに急増があった。SHに続く24時間の時期に、平均BGレベルは標準化したが、BG分散は大幅に増加したままであった。平均BGおよびその分散の両方はSHの後に48時間以

内にベースライン・レベルに戻った。我々は、SHに先立って24時間以内に観察された、LBGI(n)およびSBGI(n)の平均値において偏差に基づくアルゴリズム3によって利用された、暫定的な手段手順(k)のラグを最適化するために今これらの観察を使用する。要するに、LBGI(n)およびSBGI(n)を計算するためにラグは、システムはバランスが欠乏している場合にSH直後に期間を除いて、これらの測定が研究の残りと比較して、SHに先立って24時間以内に表示する違いを最大限にするために、選ばれた。最適のラグは、k=150であると分かった。表6Aおよび表6Bは、パラメーターk.のいくつかの値のための、および低い中位のリスクおよび中位の高いリスクの両方の被験者グループのためのLBGI(n)およびSBGI(n)の手段を示す。kの様々な値の間の違いが大きくないことが明白であり、而して実用化では≧10のどんな値も適切化される。しかしながら、現在のデータに基づいて、我々はk=150であることそして計算はすべてこのラグを使用することを推奨する。この推薦も、より大きなラグ価値で、LBGI(n)およびSBGI(n)の縮小された分散に基づき、それはより大きなt-値によって反映される:

【非特許文献１７】コバチェフ等（Kovatchev et al）、タイプ1糖尿病における重い低血糖症のエピソードは、血糖中の測定可能な外乱に48時間以内に先行し、後に続く。J Of Clinial Endocrinology and Matabolism、85:4287-4292,2000のJ)。

【０２３３】

【表６Ａ】

表6A: SH前24時間以内のLBGI(n) 対 異なるラグの時間の残り

LBGI	低-中リスク(LMグループ)				中-高リスク(MHグループ)			
	SH前24時間	残りの時間	t	p	SH前24時間	残りの時間	t	p
k=10	4.99	3.32	9.2	<.000...	6.94	5.28	11.0	<.000...
k=20	4.73	3.34	9.4	<.000...	6.56	5.32	11.0	<.000...
k=30	4.54	3.35	9.1	<.000...	6.50	5.34	11.3	<.000...
k=50	4.53	3.34	9.8	<.000...	6.54	5.36	11.7	<.000...
k=100	4.45	3.29	11.2	<.000...	6.53	5.40	12.3	<.000...
k=150*	4.46	3.26	12.1	<.000...	6.56	5.41	12.9	<.000...

【０２３４】

【表６Ｂ】

表6B: SH前24時間以内のSBGI(n) 対 異なるラグの時間の残り

SBGI	低-中リスク(LMグループ)				中-高リスク(MHグループ)			
	SH前24時間	残りの時間	t	p	SH前24時間	残りの時間	t	p
k=10	7.50	5.35	9.0	<.000...	9.64	7.78	11.4	<.000...
k=20	8.31	6.28	10.1	<.000...	10.36	8.91	10.7	<.000...
k=30	8.50	6.68	9.5	<.000...	10.82	9.38	11.5	<.000...
k=50	8.78	7.04	10.0	<.000...	11.30	9.80	12.3	<.000...
k=100	9.19	7.33	11.7	<.000...	11.69	10.18	13.5	<.000...
k=150*	9.42	7.42	13.7	<.000...	11.88	10.33	15.1	<.000...

* 最適法

【０２３５】

表6Aおよび6Bで見られるように、LBGIとSBGIの両方は、SHに先行する24時間の時期に著しく上げられるようになる。したがって、一つは、来たるSHを予想する直接の判別式かロジスティック・モデルを実行するという誘惑にかられる。不運にも、両方のモデルは高度に、統計的に重要であるが、そのような標準統計はあまり働かない。判別式モデル(それは、ロジスティックスの回帰よりよく働いた)は、来たるSHエピソードの52.6%を正確に予想した。しかしながら、フラグ・ダウンのフラグ・アップに対する比率は全く貧弱な- Rud=1:4だった。したがって、このモデルは、任意の統計的処理において期待されているバイアスにおけるより大きな量のデータポイントへバイアスがかけられた。それゆえ、我々は、上に示された意志決定規則を利用しなければならなかった。

【０２３６】

重い低血糖症の予測の正確さ

しきい値パラメーター(Threshold Parameters)α、βおよびγの最適化:

以下に、我々は、そのしきい値パラメーターα、β、γの様々なコンビネーションを使用して、アルゴリズム3の予言的な力の詳細な説明を示す。これらのパラメーターと希望の結果(SHおよび最小の比率Rudの高い予測)の関係が全く複雑であるので、我々が使用した最適化手順は単一の解決に達しなかった。さらに、単一の解決の必要もないように見える。それは数学的な決定ではなく、恐らくビジネスの決定であり、「フラグダウン」に対する「フラグアップ」の比率が与えられるとSHの予測の受け入れ可能な%になるであろう。したがって、我々は、以下に示された解決いずれかが最適であると断言しない。しかしながら、この被験者をさらに調査するために、我々は、Rud=1:10である将来のSHの50%の予測がよりよい危険プロフィールに必要な日なSMBG測定の数のための様々な必要条件に加えて24時間の予測期間以外に調査するためのベースであると受け入れる。

【０２３７】

表7は、予想されたSH(ヒット率)のパーセンテージと、我々が「不快感インデックス」と呼ぶことができる比率Rudとの関係として代表的されるα，β，γ の値のいくつかのコンビネーションでアルゴリズム３のパフォーマンスを提供する。表7は、警戒で費やされた被験者毎の平均合計処理時(数日)対研究中の無警戒ステータス、つまり、警告の交替するプロセスに起因するサマリーレザルト-被験者が比率Rudの意味を例証するこのアルゴリズムを使用して経験する、無警告期間、をも含む。

【０２３８】

【表７】

表7: SHの予測: ヒット、アノイアンスインデックス、および平均時間

					研究の総計(日)	
α	β	γ	% Hit	R_{ud}	フラッグアップ	フラッグダウン
6.4	8.2	1.5	43.4	1 : 25	7.8	198.9
6.0	7.5	1.5	45.2	1 : 20	9.6	197.3
5.5	7.5	1.5	47.2	1 : 15	12.9	194.1
5.0	7.5	1.5	49.9	1 : 10	19.0	190.1
5.0	7.5	1.3	51.3	1 : 9.5	19.5	185.7
4.9	7.0	1.2	53.1	1 : 8.4	21.6	182.0
4.8	7.0	1.2	53.4	1 : 7	25.5	178.2

【０２３９】
強調された解決は、すべての更なる分析に使用される。この研究の参加者が平均で4.7のSHエピソードを経験したとすれば、これらの警戒がSHの50%を防ぐとしたら、19日間の高－警戒期間は受け入れ得ると思われる。さらに、高－警戒期間は、クラスタになる傾向がある。したがって、我々は、実際上、長く、比較的静かな期間がハイリスクの警告の数日と交互に起こるだろうと考えることができる。表7の中の最後のラインはRud=1:7を解決に提示する。それは発明開示で示された解決と同等である。しかしながら、現在の解決は、我々の前のアルゴリズムにおける44%と比較して、ほとんど10%のより高いヒット率を53.4%となっている。ヒット率が我々の前のアルゴリズムに匹敵する場合、不快感比率は1:20未満である、つまり、3倍良い。

【０２４０】
図14は、パーセンテージにおいて表現されたヒット率と比率Rudの間の滑らかにされた依存を示す。アルゴリズム3のヒット率が増加する場合、「フラグアップ」と「フラグダウン」の間の比率が、急速に増加することは明白である。したがって、これらのデータを与えられるとパラメーター・コンビネーションを続けことは正当化されず、50%を越えるヒット率になる。

【０２４１】
代替予測期間:
アルゴリズム3の記述の始めに、このエピソードの前の24時間の期間内にフラグが上げられると、SHエピソードが考慮されるだろうという、我々は基本仮定を作った。この推定は、前のセクションにおいて報告されたヒット率に帰着した。我々は、今、12～72時間に及ぶ他の予測期間に基づいたヒット率の計算を示す。この実験の全体を通じて、パラメーターα，β，γは、5.0、7.5および1.5で、つまり、表7に強調された解決のそれらの値で、それぞれ固着され続ける。したがって、フラグアップ割合はRud=1:10でこの解決と同じままであり、そして我々がヒットの定義を変更するので、ヒット率だけが変わる。図15は、予測期間と対応するヒット率との間の依存を示す。

【０２４２】
ヒット率が約24時間まで予測期間の増加につれて急速に増加し次いでヒット率の増加は徐々にスローダウンすることは明白である。したがって、我々は、24時間前が最適であり合理的な予報期間であると結論付けることができる。

【０２４３】
１日あたりのSMBG測定の最適数
最後に、我々は、SHの最適の予測を生成するために1日当たり何回の測定が必要であるかの要求を実験する。

【０２４４】
我々が最初に言ったように、すべての報告されたSHエピソードは399であった。これらのエピソードのうち343は、先行する24時間以内に利用可能な何らかのSMBG測定を有するものであった(さらに3つのエピソードが先行する48時間以内に何らかの測定を持っていた。また、さらに4つのエピソードが先行する72時間以内に何らかの測定も持っていた)。50を越えるSHエピソード(14%)は、それらの予測に役立つ合理的な先行するSMBG測定を持っていなかった。24時間以内に少なくとも1つの先のSMBG測定を持っていた343のエピソードが、前のセクションにおいてヒット率の演算に使用された。他のエピソードは、計算から当然除外された。

【０２４５】
詳しい分析は、SHエピソードの前に得られた測定の数とともにヒット率が急速に増加することを示す。しかしながら、SHエピソードを考慮するために利用可能である幾らかの測定用の厳密な要求を課すれば、我々はこの要求を満たすSHエピソードの数が急速に減少する(表8)ことを理解する。これは被験者の研究必要条件を備えたノンコンプライアンスによるものであり、アルゴリズム3が有用でなくまた適切な割合で得られたSMBG測定がない場合にスイッチが切られるであろう警告メッセージのいくつかを将来のメーターに組み入

れるのに十分な理由である。

【０２４６】

表8は、先行するSMBG測定の利用可能な特定の数を持っていたSHエピソードの数、およびこれらのエピソード用のアルゴリズム3のヒット率を示す。表の強調された列は、すべての後の演算のベースとして使用された表7からの最適解を含んでいる。ヒット率はすべて、24時間の予測期間、つまり24時間先行するSH内のフラグ、に関して与えられる。我々は、被験者の協力が増すことで、予測SHにおけるアルゴリズム3の精度が実質的に増加すると結論を下すことができる。1日当たり5つのSMBG測定で、精度は、50%のヒットのベースから10%上昇する。

【０２４７】

【表８】

表8：アルゴリズム3のパフォーマンス、先のSMBG測定の所定数を付与

先のSMBG測定の数	カラム1において要求を満たすSHエピソード	ヒット率
24時間以内に少なくとも1	343 (86%)	49.9%
24時間以内に少なくとも3	260 (65%)	54.2%
24時間以内に少なくとも4	180 (45%)	57.2%
24時間以内に少なくとも5	103 (26%)	64.1%
36時間以内に少なくとも4	268 (67%)	52.6%
36時間以内に少なくとも5	205 (51%)	54.6%
36時間以内に少なくとも6	146 (37%)	60.3%
36時間以内に少なくとも7	107 (27%)	60.7%
48時間以内に少なくとも6	227 (57%)	53.3%
48時間以内に少なくとも7	187 (47%)	54.0%
48時間以内に少なくとも8	143 (36%)	55.9%
48時間以内に少なくとも9	107 (27%)	59.8%

【０２４８】

テストされた他の潜在的な増強

前年のSHエピソードの数やベースラインHbA1cのような外部パラメーターの算入によってアルゴリズム3の予言的力を高める試みは失敗だった。明らかに、SHの短期予測は、現在の出来事あるいは最近の出来事に主として依存する。しかしながら、この研究の限界は、全ての参加被験者が前年に≧2 SHエピソードの履歴を持っていたということである。

【０２４９】

最後に、低血糖症のための増加したリスクが検知され、一定の期間用のSMBGはない場合にSHのための警報が出されるべきかどうかをテストした。これは、少なくともどんなSMBG測定によっても先行されなかったSHエピソードの少なくともいくつかを予想しようとしてなされた。これは成功せず、主にフォールス・アラームを生成した。この結果は、十分に頻繁なSMBG測定で構成されたSMBGプロトコルのコンプライアンスの重要性の補足確認とす

ることができる。

【０２５０】

付録:抄録

【０２５１】

実施例1は、低い血糖(BG<3．9mmol/l)エピソードに続く、再発する低血糖症、および(自己医療を妨げる麻痺あるいは無意識として定義された)SHの頻度を評価する。

【０２５２】

その昨年T1DMおよびSHの>2つのエピソードの履歴のある85人の患者(41人の女性)が、6～8月の間SMBGを1日当たり3乃至5回行ない、日付と時間でダイアリーに如何なるSHエピソードも記録した。被験者の平均年齢は44±10歳、糖尿病26±11年、HbA1c 7.7±1.1%の期間だった。

【０２５３】

SMBG測定(n=75、495)はすべて、被験者のSHエピソードと共に(n=399; SHのイベントは一般に対応するSMBG測定を持っていない)日付と時間によって融合された。各SMBG測定、すなわちSHエピソード、については、最も近い前の低いBG(<3．9mmol/l)以来の経過タイムが計算された。下記の表9は、3つの低血糖のレンジ、すなわちBG<1.9mmol/l、1.9-2.8mmol/l、また2.8-3.9mmol/l、での測定のパーセンテージ、および24時間以内、24～48時間、48～72時間、72時間を越える時間に低いBG測定(BG<3．9mmol/l)によって先行されたSHエピソードのパーセンテージを示す。最後のカラムは、低いBG測定(すなわちSHエピソード)を含む日が時間的に任意に分配されるという仮説を拒絶するランテストを示す。テストの陰性のZ値は、低血糖の測定かSHエピソードがあるおよびない日の「クラスタリング」を示す。

【０２５４】

【表９】

表9: 低いBGが先行した低血糖症/SHのパーセンテージ

BG	< 24h.	24-48h.	48-72h.	> 72h.	ランテスト	
					Z	p-level
<3.9 mmol/l	50%	21%	10%	19%	-13.6	<.0001
2.8-3.9 mmol/l	52%	20%	10%	18%	-18.3	<.0001
1.9-2.8 mmol/l	55%	20%	7%	18%	-14.7	<.0001
SH	64%	11%	6%	19%	-11.1	<.0001

【０２５５】

我々は、すべての低血糖のSMBG測定の半分以上およびほぼすべてのSHエピソードの2/3が、前の24時間以内の少なくとも1つの低血糖の測定によって先行される、と結論付ける。さらに、低血糖のイベントは、クラスタに現われる傾向がある。したがって、最初の低血糖エピソードは来たる再発する低血糖症用の危険信号でもある。

【実施例２】

【０２５６】

この方法はルーチン自己モニタリング血糖(SMBG)データを使用し、重要な低血糖症のための増加したリスクのHbA1cおよび期間の両方を予想することができる知的なデータ解釈ロジックの導入により、家庭SMBG装置の増強に直接関係する。方法は2つのコンポーネントを持っている。すなわち、(1) HbA1cを評価するアルゴリズム1と、(2)予言する長期的・短期(24時間以内)の重要な低血糖症を予言するアルゴリズム2および3である。この報告書では、我々は、HbA1c評価アルゴリズム1の開発、最適化および確認のステップ、およびHbA1cを得た研究所を評価する際の精度について記述する。

【０２５７】

目的:

【０２５８】

主要なゴールは、HbA1c分析の精度の全国グリコヘモグロビン標準化プログラム(NGSP)基準である、研究参照の±1 HbAc1ユニット内の測定の95%の精度に達することだった。

【０２５９】

方法:

【０２６０】

SMBGデータは、HbA1cテストがT1DMで0、2および4か月、T2DMで0、3および6か月で行われて、それぞれ6か月と4か月でタイプ１の１００名とタイプ２の糖尿病(T1DM、T2DM)の１００名の被験者のために、それぞれ捕らえられた。

【０２６１】

アルゴリズム1の開発および最適化:

トレーニング・データ・セットは、T1DMで月3まで、およびT2DMで月2まで収集されたSMBGとHbA1cのデータからなるものであった。これらのトレーニング・データは、アルゴリズム1の最適化、およびよりよい精度を保証する多くのサンプル抽出基準の評価に使用された。サンプル抽出基準はメーター単位で収集された任意のSMBGサンプル用の必要条件であり、それは、適合すれば、そのサンプルからHbA1cの正確な評価を守る。それゆえ、メーターはすべてのSMBGサンプルをスキャンし、また、サンプル抽出基準が満たされると、計算し、HbA1c推定値を表示する。様々なカットポイントを分析した後に、次の基準が選択された。

【０２６２】

1．テスト頻度:

HbA1cの推定値を生成するために、メーターは過去60日間で1日当たり平均2.5以上のテスト、例えば過去2か月にわたって合計150のSMBG測定を要求するだろう。これは1日当たりの平均であり、毎日テストすることは必要ではないということを知ることは重要である。

2．データのランダムネス:

食後テストのみの或る60日間のサンプル、あるいは不十分な夜間テスト(サンプルの3%未満)が除外されることになっている。さらに、1日のモーダルタイムでの高度に集中したテストに対する安全装置が組込まれた。これらの基準は、報告書に詳細に記述される。

【０２６３】

結果:アルゴリズム1の予期される検証および正確さ:

【０２６４】

その後、サンプル抽出基準を含むアルゴリズムは、T1DMおよびT2DM被験者の最後のHbAc1に先立る2か月の間SMBGとHbA1cのデータを含んだテスト・データ・セット1、および従来のNIHの研究に参加した60名のT1DM被験者からなる独立したテスト・データ・セット２に適用された。アルゴリズム1によって得られた推定値は、確認目的のための参照HbA1cレベルと比較された。テスト・データ・セット1では、アルゴリズムは、研究所参照の±1HbA1cユニット内の95.1%の精度のNGSP基準に達した。テスト・データ・セット2では、アルゴリズムは、研究所参照の±1 HbA1cユニット内の95.5%の精度のNGSP基準に同様に達した。サンプル抽出基準の研究は、すべての被験者の72.5%は毎日そのような正確な推定値を生成するであろう、すべての被験者の94%は、そのような正確な推定値を5日におよそ一度は生成するであろう、ことを示した。

【０２６５】

決まりきったSMBGデータは、直接HbA1c分析の精度のNGSP基準に適合するHbA1cの正確な推定値を可能にする。

【０２６６】

被験者&算入基準

【０２６７】

我々は、タイプ１の糖尿病(T1DM)の１００名の被験者、タイプ２の糖尿病(T2DM)の１００名の被験者を承諾した。179名の被験者すなわちT1DMの90名およびT2DMの89名がSMBGデ

ータ収集の重要な部分を満たした。これらの179名の被験者のデータはアルゴリズム2および3のテストのために使用された。しかしながら、アルゴリズム1の試験は、被験者がSMBGデータのみならずSMBGに先立つ60日間で得られたHbA1cデータおよびSMBGレコードを持っていることを要求した。この研究の3月(T2DMでは2月)で、153名の被験者(T1DMのもの78名)が、その上記の基準に適合するHbA1cデータおよびSMBGデータを完成した。さらに、我々は、我々の従来のNIHの研究(NIH)に参加したT1DMのN=60の被験者用のアルゴリズム1データの試験に使用した。すべての被験者の人口統計的特性は表10において示される。

【０２６８】

【表１０】

表10: 被験者の人口統計的特性

変数	*T1DM*	T2DM	*NIH*
年齢(歳)	41.5 (11.6)	50.9 (8.1)	44.3 (10.0)
性別:%男性	41%	43%	46%
糖尿病の期間(年)	20.1 (10.1)	11.7 (8.2)	26.4 (10.7)
ボディマスインデックス	25.4 (4.7)	34.2 (8.1)	24.3 (3.4)
ベースラインHbA1c	7.5 (1.1)	8.5 (2.1)	7.6 (1.0)
第2HbA1c	7.3 (1.2)	7.9 (1.6)	7.4 (0.8)
第3HbA1c	7.0 (0.9)	7.5 (1.1)	-
SMBG測定数/被験者/日	5.4 (2.3)	3.5 (0.8)	4.1 (1.9)
第2HbA1cに先行する2か月におけるSMBG測定の日数	56.9 (5.4)	57.3 (4.3)	37.5 (14.3)

【０２６９】

観察されたメーター・エラー

【０２７０】

我々の研究は、HbA1c分析あるいはその他に先立つ60日以内の不完全なデータの主な理由は、被験者のが従わなかったことではなく、単なるメーター不全であったことを示した。ONE TOUCH ULTRAメーターの時間および日付は、明らかに患者があまりに長い間「M」ボタンを押すと、任意の日付/時間（例えば2017年11月）まで「ジャンプ」することができた。我々は、リターン時に各メーターの日付/時間をチェックしていた。そして我々は、そのような出来事が研究のコースの至る所で60のメーターで生じていたことを知った。時間/日付の変更は15,280の測定、あるいはすべての測定のおよそ10%に影響した。我々はこれらの測定を別々に記憶し、学生にそれらを調査させた。すべての場合にではなく多数において、彼は測定の日付/時間系列を回復することができた。このエラーは、メイルで失われた幾つかのメーターと一緒に、アルゴリズム1分析用のよいデータを備えた被験者の数を179から141に減少させた。12名の被験者のデータは回復された。それは最終結果を、アルゴリズム1の試験にふさわしい、HbA1cに先立つデータの中断されない時間系列を持っていた153の被験者、T1DMのもの78名、T2DMのもの75名、にまでもたらした。

【０２７１】

手順

【０２７２】

被験者はすべてIRB認可の同意書およびオリエンテイションミーティングに参加した。ここで彼等はONE TOUCH ULTRAメーターを紹介され、スクリーニング質問をすませた。その導入ミーティングの直後、すべての被験者はUVA研究所を訪れて、ベースラインHbA1cのた

めに血液を取った。T1DM被験者が、6か月の間3か月と6か月に研究所HbA1c評価に従った。T2DM被験者が、4か月の間2か月と4か月に研究所HbA1c評価に従った。自己モニタリング(SMBG)データは、メーターから規則的にダウンロードされ、データベースに記憶された。著しい低血糖・高血糖のエピソードの並列の記録が、自動電子メール/電話追跡システムによって2週ごとに行われた。

【０２７３】

データ記憶装置と消去

【０２７４】

ONE TOUCH ULTRAからの生データは、T1DMとT2DMの被験者のためにInTouchデータベースに別々に記憶された。これらの生のデータは、顧客開発ソフトウエア、ある場合にはマニュアル・データ除去(上記のメーター・エラーを参照)を使用して被験者およびメータ・エラーのために除去された。補正できなかった時、データは廃棄された。

【０２７５】

個体群レベルまで我々の最適化の結果を一般化することができることを保証するために、アルゴリズムは先ずトレーニング・データ・セットを使用して最適化され、次いでテスト・データ・セットを使用して検証された。

【０２７６】

トレーニング・データ・セットは、T1DM被験者の3か月のHbA1c決定に先立って得られた60日間のSMBGデータを含んでいた。このデータ・セットはアルゴリズム1の定式を最適化するために使用された。彼等の2か月のHbA1cに先立って収集されたT2DM被験者のデータは、T1DMデータにおいて明白ではなかったサンプル抽出基準を識別するために使用された。しかしながら、T2DM被験者のデータはアルゴリズム1フォーミュラの最適化に使用されなかった。これらのデータを含んだファイルはPASS01.DATである。

【０２７７】

テスト・データ・セット1は、T1DM被験者の6か月のHbA1c決定に先立って得られた60日間のSMBGデータ、およびT2DM被験者の4か月のHbA1cを含んでいた。以下、我々はこれらのデータをデータ・セット1と称する。これらのデータを含んだファイルはPASS02.DATである。

【０２７８】

テスト・データ・セット2は、従来のNIHの研究からのT1DMを備えたN=60被験者用データを含んでいた。これらのデータはONE TOUCH PROFILEメーターを使用して収集された。以下に、我々はこれらのデータをデータセット2と称する。これらのデータを含んだファイルはHATO.XLSである。

【０２７９】

PASS01.DAT、PASS02.DATおよびHATO.XLS の中の変数は以下のとおりである:

ID、MONTH、DAY、HOUR、YEAR－　自明のID数および測定の時間。

PLASBG－　ワンタッチUltra(ワンタッチ・プロフィールが使用されたのでN/A in HATO.DAT)によって記録されるようなBG。

RISKLO(RISKHI)－　データ媒体変換の結果を表わす制御変数(以下を参照)。

BGおよびBGMM-全血BGに変換され、次いでmmol/lで示されたBG(以下を参照)。

【０２８０】

凝集した(被験者毎の)データ、HbA1c、その推定値および評価エラーは、ExcelファイルPASS1.XLSおよびPASS2.XLSに記憶される。

【０２８１】

PASS1.XLS、PASS2.XLSおよびHAT1.XLSの中の変数は以下のとおりである:

ID、TYPE(糖尿病の)

HbA1-レファレンス・ベースラインHbA1c価値

HBA2-3か月(T2DMのための2か月)のレファレンスHbA1c－ これは予想されることになっている;

EST2およびERR2-HbA1cとそのエラーの推定値;

【０２８２】
制御変数(アルゴリズム1によって使用されるすべての変数):
BGMML-mmol/lの中の平均BG;(以下のパート２を参照)
RL01、RHII-低く高いBG指標;(以下のパートを参照)
夜のL06で最低のBGインデックス-真夜中と午前6:59の間の測定で計算された。;(つまり、もし(0.1e.HOUR.le.6))
NC1=過去60日のSMBG測定の数;
NDAYS=過去60日のSMBG測定を備えた日の数。
N06 -タイムインターバル0-6:59の間のSMBG測定の%;7-12:59;
EXCLUDE=0、1― アルゴリズムによって排除のために提案されたサンプル、もし凝集した(被験者毎の)データ、HbA1c、その推定値および評価エラーは、ExcelファイルPASS1.XLSおよびPASS2.XLSに記憶される。XCLUDE=1。
【０２８３】
ファイルPASS01.DATおよびPASSL.XLSは被験者のID数によって一致し得る。同様に、ファイルPASS02.DATおよびPASS2.XLS、および HATO.XLSおよびHAT1.XLSは被験者のID数によって一致し得る。生データおよびすべての雑種第二代データ・ファイルはLifeScan社に送信された。
【０２８４】
アルゴリズム1の開発:
【０２８５】
方程式派生
【０２８６】
アルゴリズム1のほとんどの調査および開発が、このプロジェクトの実施例1で生じた。実施例1はデータ収集を含んでいなかった。代わりに、我々は、Amylinファーマシューティカルズによって臨床試験で収集されたデータ・セットを使用した。実施例1は、SMBGデータからのHbA1cの評価の3つの起こり得る定式を提案した。(1) 平均SMBG、低および高BG指標を使用する方程式、(2) 平均SMBGおよび前の参照HbAc1測定を使用する定式、そして(3)平均SMBGのみを使用する単純な線形方程式(実施例1参照)。
【０２８７】
HbA1c評価の精度の別の客観的基準は、推進した(実施例1では、我々は、各定式の精度を評価するために最小二乗法評価、%エラーおよび絶対誤差を使用した)。この新しい要求は、アルゴリズム1用の異なる最適化基準に翻訳された、例えば、定式はもはやエラー(最小二乗法評価)の最小の平方和を生成するためには最適化されなかったが、参照HbAc1からの一定の±1バンド内の推定値に適合した。
【０２８８】
そうするために、我々は、トレーニング・データをT1DM被験者だけに使用して、この一定のフィットに関して第1線形モデル(定式実施例1)のエラーを分析した。我々は、これらのエラーが確かに被験者の高いBGインデックスと関連し(r=0.3)、我々の第1線形モデルを修正するためにこの関係を利用したことを知った。我々は、絶対的な変数として高いBGインデックスを使用し、BGインデックスを高く増加させてグループへ被験者サンプルを分割し、各グループ内の線形モデルまで補正を導入することが最も良いことを知った。アイディアは、それが実施例1において提案されたように、全体サンプルではなく、個々の特別のグループ内の低いBGインデックスを使用して、補正を導入しないことだった。この変更は、NGSP基準に基づいた最適化の異なるスキームによってディクテイトされた。したがって、T1DM被験者のためのトレーニングデータに基づいて、我々は次のアルゴリズム1を完成させた。
【０２８９】
パート1-データの前処理:
【０２９０】
BG=PLASBG/1.12(プラズマを全血BG(それはすっかり使用される)に変換する)。BGMM=BG/18

(BGをmmol/lに変換する)。
【０２９１】
次のラインは、各SMBG測定の低および高BGインデックスを計算する。
COM SCALE=(ln(BG))**1.08405-5.381。
COM RISK1=22.765*SCALE*SCALE。
COM RISKLO=0.
IF(BG le 112.5)RISKLO=RISK1。
COM RISKHI=0.
IF(BG gt 112.5)RISKHI=RISK1。
【０２９２】
次のラインが、総計1つの被験者当たりのデータになる:
BGMM1=1つの被験者当たりの平均(BGMM);
RLO1=1つの被験者当たりの平均(RISKLO);
RHI1=1つの被験者当たりの平均(RISKHI);
L06=夜測定がないもし失敗して、夜に測定のためにのみ計算された平均(RISKLO)。
N06、N12(タイムインターバル0-6:59中のSMBG測定のN24%);7-12:59、また18-23:59、例えば
もし(0.1e.HOUR.le.6)、もし(7.1e.HOUR.le.12)、そして、もし(18.1e.HOUR.le.24)、それぞれ、
NC1=過去60日のSMBG測定の総数;
NDAYS=過去60日のSMBG測定を備えた日の数。
【０２９３】
パート2　推定手続き:
　この推定手続きは、我々の実施例1からの線形モデルに基づく:
HbA1c=0.41046*BGMM+4.0775.
【０２９４】
　この定式のエラーを分析して、我々は、エラーが高いBGインデックスに依存することを知った。したがって、我々は、それらの高いBGインデックスのベースに基づいて被験者をすべて分類し、次いで、以下のように各カテゴリー内で線形モデルに対して補正を導入した。
【０２９５】
A. 被験者はそれぞれ、その人の高いBGインデックス(High BG Index)に依存するグループを割り当てられる:
もし(RHI1 le 5.25あるいはRHI1 ge 16)GRP=0.
もし(RHI1 gt 5.25およびRHI1 lt 7.0)GRP=1.
もし(RHI1 ge 7.0およびRHI1 lt 8.5)GRP=2.
もし(RHI1 ge 8.5およびRHI1 lt 16)GRP=3.
【０２９６】
B. 各グループについては、我々は次の推定値を持っている:
E0=0.55555*BGMM1+2.95.
E1=0.50567*BGMM1+0. 074*L06+2. 69.
E2=0.55555*BGMM1-0。074*L06+2. 96.
E3=0.44000*BGMM1+0. 035*L06+3. 65.
EST2=E0。
もし(GRP eq 1)EST2=E1。
もし(GRP eq 2)EST2=E2。
もし(GRP eq 3)EST2=E3。
【０２９７】
C. いくつかのめったに生じないアウトライアーのための補正:
もし(見当たらない(L06))EST2=E0。

もし(RLO1 le 0.5およびRHI1 le 2.0)EST2=EO-0.25。
if (RLO1 le 2.5 and RHI1 gt 26) EST2=EO-1.5*RLO1.
if ((RLO1/RHI1) LE 0.25 and L06 gt 1.3) EST2=EST2-0.08.
【０２９８】
正確さ基準
【０２９９】
アルゴリズム1の正確さを評価するために、我々はいくつかの標準基準を使用する。
1)NGSP正確さ基準は、レファレンスHbAc1からの±1 HbA1cユニット内にあるべきすべての推定値の少なくとも95%を必要とする。
2)測定されたHbA1cからの評価の平均絶対偏差
3) 測定されたHbA1cからの評価の平均パーセント偏差
【０３００】
重要な注:
NGSP精度基準はHbA1cを直接測定する装置の試験のために設計されている。ここで、我々はSMBGデータからのHbA1cの推定値にこの基準を適用する。しかしながら、そのような推定値のゴールはHbA1c研究所測定を取り替えることではない、それは、糖尿病の恒常的運営において患者と医師を支援することである。研究所測定に対立するものとして、推定値は、特殊装置を要求したり医師のオフィスを訪れたりすることを要求することなく、利用可能であり一日単位で利用可能なデータを利用するものである。
【０３０１】
HbA1cの他の直接の測定が従来の研究所測定にどのように合致するかを例証するために、我々は、21人のIDDM患者からの血液サンプルをテストし、DCA 2000および臨床検査室の両方を備えたHbA1cについて分析した。これらの21のテストから、2.5ユニットのHbA1cの1つの大きなエラーがあった。表11はこのFDA認可委オフィス装置の精度結果を示す。
【０３０２】
【表１１】

表11:T1DMにおけるDCA2000の精度

	DCA 2000
NGSP基準-% ±1HbA1cユニット以内	95.2%
平均絶対エラー(ユニットHbA1c)	0.45
平均パーセントエラー	5.7%

【０３０３】
サンプル抽出基準
【０３０４】
方程式派生:
【０３０５】
HbA1cの評価は、SMBGの60日連続を使用する。我々は、SMBGの60日連続をサンプルと称する。各人は、そのSMBGの過程で多数のサンプルを生成する。実際、新しい測定はそれぞれ新しいサンプル(前のものとわずかに異なる)をもたらす。したがって、それは、メーターが、HbA1cが評価されることになっているSMBGサンプル・データの質のためのいくつかの標定点を持っているべきであるという自然な推定である。
【０３０６】
したがって、一般的なアルゴリズム定式が最適化された後、その後、それは、SMBGサンプルがHbA1cの不正確な評価に帰着する条件を研究するために、トレーニング・データ・セット全体(T1DMとT2DMの被験者用データ)に適用された。
【０３０７】

この研究は、不正確な評価に帰着するSMBGに生じる次のパターンに集中された。
1) 稀少なSMBG　測定のある数はHbAlcを評価するために2か月以上必要である。この数が達成されないと、評価は恐らく不正確である。
2) 被験者が食事の後に主にテストする場合に生じる高血糖の方へ歪めたか、高いBGの主要な関心と共に口経口薬を使用するSMBGのパターン;
3) SMBGの歪んだ一時的なパターン、例えば、少数の定時で毎日主にテストすること、それは被験者のBG変動のよい毎日のプロフィールをもたらさない。

【０３０８】

そのようなパターンを研究した後に、我々は、最も正確で最も排他的でないカット・ポイントに基づいて最適のサンプル抽出基準を選択した。目的をコード化するためにプログラムするロジックおよびステートメントの詳細な記述は、付録Aを参照してください。

【０３０９】

最終サンプル抽出基準:

【０３１０】

基準1、試験頻度:

【０３１１】

アルゴリズムは、HbAlc推定値(NC1>=150)を生成するために、60日間サンプルが、１日当たり平均少なくとも2.5のテストを含むこと、例えば過去60日以上の少なくとも150のSMBG測定、を必要とするだろう。

【０３１２】

基準2、データの偶然性:

【０３１３】

2a）口頭治療/食後の検定(RLO1/RHIL>=0.005)

いくつかのSMBGサンプルでは、SMBGの分配は、高血糖の方へ非常に歪めるように見えた。これが、T2DM被験者(彼らは高いBGでのみ測定するように見えた)において主に起こった。我々は、これらのサンプルが低いグルコース・レンジで試験を含まなかったと仮定した。我々の研究は、そのようなサンプルの約1/3はHbA1cのオーバーエスティメイトに帰着するであろうことを示した(2/3は、まだ正確な推定値に帰着するだろう)。それに基づいて、歪めたサンプルに遭遇すると、我々は、結果を表示しないためにメーターを推奨する。それは計算の点からHBGIの少なくとも1/2%であるべきLBGIとして公式化されている。

【０３１４】

2b）夜にテストすること、(NO6>=3%)

この基準は、少なくとも、夜間血糖症のうちのいくらかが説明されることを保証する。この基準は、すべての測定の3%が夜(真夜中と7:00amの間で)生じることを必要とする。言いかえれば、150の測定のうちの少なくとも5(2か月の間得られた)つの測定が夜にあれば、サンプルは許容されるであろう。患者が夜テストするようにしばしば助言されることに注意してください。したがって、この基準は良好な管理を促進する。

【０３１５】

2c）非常に異常なテスティングパターンに対する安全装置:

サンプルは、その測定の3/4以上がある日の6時間の区間に生じれば、推定値に帰着しない。例えば、サンプル中のすべてのテストの80%が朝食直後に生じれば、推定値は生成されないだろう。この基準は、「アルゴリズムを打ち負かそう」とする人々に対する安全装置としてLifeScan社によって要求された。また、それは、我々が特に臨床医と、それによって有効性を防御することを可能にするだろう。

【０３１６】

連続して利用されたサンプル抽出を備えたトレーニング・データセットにおける正確さ:

【０３１７】

次の表は、トレーニング・データ・セットにおける排他の精度および数に関する選択されたサンプル抽出基準のインパクトについて記述する。アルゴリズム1の最終バージョンの精度そして実施例1中で開発された実施例1に含まれた最も単純な線形関数の精度ががこ

の研究(最終アルゴリズム)の部品として発展したことに注目して下さい(第1線形モデルを参照)。

【０３１８】

各モデルについて、我々は、サンプル抽出基準のない、および連続した応用サンプル抽出基準1－テスト頻度、測定回数≧150、および基準２－上に記述したデータのランダムネス、でその精度を示す。

【０３１９】

すべての表で見られるように、アルゴリズム1の精度は連続して適用されたサンプル抽出基準で改善し、基準をすべて適用した後にNGSPに必要な95%に達する。これらの後者の結果は表において強調される。

【０３２０】

【表１２Ａ】

表12A:トレーニングデータセットにおける最終サンプル選択基準ー全被験者

	最終アルゴリズム			第1線形モデル		
	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2
NGSP基準-%±1HbA1cユニット以内	93%	93%	95.5%	83%	83%	90%
平均絶対エラー(ユニットHbA1c)	0.54	0.53	0.47	0.61	0.59	0.52
平均パーセントエラー	7.2%	7.2%	6.8%	8.2%	8.2%	7.6%
絶対エラーの被験者数＞1	11	9	5	26	22	11

【０３２１】

【表１２Ｂ】

表12B: トレーニングデータセットーT1DMにおける最終サンプル選択基準:アルゴリズム1の係数はこのサンプルで最適化された。これはサンプル選択なしでも高い精度であることを示している。

	最終アルゴリズム			第1線形モデル		
	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2	サンプル排除なし	基準1	基準2
NGSP基準-%±1HbA1cユニット以内	96%	96%	96%	86%	88%	90%
平均絶対エラー(ユニットHbA1c)	0.45	0.46	0.45	0.54	0.53	0.51
平均絶対エラー	6.3%	6.6%	6.5%	7.7%	7.8%	7.6%

【０３２２】
【表１２Ｃ】

表12C：トレーニングデータセットーT2DMにおける最終サンプル選択基準：サンプル選択基準2（データの無作為）がこのサンプルを使用して最初に開発された。これはこの基準が適用されたときに精度が5%向上したことを示す。

	最終アルゴリズム			第1線形モデル		
	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2
NGSP基準-%±1HbA1cユニット以内	89%	90%	95%	80%	79%	91%
平均絶対エラー（ユニットHbA1c）	0.63	0.62	0.52	0.68	0.66	0.53
平均絶対エラー	8.2%	8.0%	7.3%	8.7%	8.5%	7.5%

【０３２３】
トレーニング・データ中のサンプル排除の頻度：
【０３２４】
メーターは、各新しい読み毎にHbA1cを見積もる機会を得ている。サンプルがその選択基準に遭遇しなければ、メーターはHbA1c推定値を表示しないであろう、そして
(a) 適切なサンプルが蓄積されるまで、待つ、あるいは
(b) 適切なサンプルが蓄積されなければ、例えば、人が完全に歪んだ測定パターンを持っていると、メーターは、SMBGパターン補正のためのプロンプトを出すことができた。
【０３２５】
我々の研究は、大多数の被験者(>95%)は、60日(それらが十分に頻繁に測定する限り)間少なくとも10のHbA1c 評価を得るであろう、また、被験者の2%だけが歪んだ測定パターンのために評価を得られないであろう、ことを示す。被験者のこれらの2%は、それらの測定パターンを修正するように促される必要があるだろう。この研究の完全な結果は以下に与えられる。
【０３２６】
我々は、メーターが何日間(60日のうち)選択基準に遭遇しないサンプルによって人にHbA1c結果を見せることができないかを計算した。
1) すべての被験者の72.5%については、メーターは毎日HbA1cを報告することができるだろう
2) すべての被験者の7.5%については、メーターは45～59日間(60日間のうち)にHbA1cを報告することができるだろう
3) すべての被験者のさらに10%については、メーターは12～44日間、HbA1cを報告することができるだろう
4) 9名つの被験者(5.9%)については、もしそれらがSMBGパターンを変更しなければ、メーターはHbA1cを報告することができないだろう。
【０３２７】
重要な注：
ほとんどのこれらの被験者は推定値を得ないだろう。なぜなら彼等はそのテスト頻度基準1に遭遇しなかった、例えば、彼等のサンプルは常に150未満の測定をしていた、からである。したがって、すべての被験者の少なくとも94%は、それらの測定パターン(これはT1DMとT2DMを含んでいる)を変更せずに、少なくとも1つのHbA1c推定値を約5日ごとに得るだ

ろう。

【０３２８】

我々が60日間で少なくとも150の測定を要求すれば、3名の被験者だけがHbA1c推定値を得ないだろう

1) 95.6%は60日間少なくとも10のHbA1c推定値を得るだろう;

2) 2.2%は推定値を得ないだろう。

【０３２９】

したがって、1日当たり平均2.5回測定する被験者のおよそ98%は、60日間HbA1c推定値を得るだろう、>95%は少なくとも週に一度推定値を得るだろう。我々は、サンプル抽出基準2 データのランダムネスがある、時間とともに、HbA1c推定値のディスプレイに最小の影響を及ぼすと結論を下す。被験者のわずか約2%は、それらのSMBGパターンを改善するように促される必要があるだろう。

【０３３０】

サンプル抽出基準はHbA1cを評価する任意の定式の精度を改善するのに適用可能であることに留意すべきである。選択基準は任意の特別のアルゴリズム/定式から独立して、評価が始まる前に適用される。例えば、適用された時、サンプル抽出基準はこの研究の一部として発展された最新のアルゴリズム1の精度、および実施例1で示された我々の第1線形モデルの精度を改善する。

【０３３１】

さらに、他のいくつかのサンプル抽出基準の影響の検討は、万一それが望ましければ、我々が精度をさらに改善することができる方法を明らかにする。例えば、オリジナルの試験周波数基準のうちの1つがデータに適用された時、それはあるインクリメントのユーティリティーを実証した。この基準は、付録Eにさらに記述される。

【０３３２】

アルゴリズム1の予期される確認:

【０３３３】

テスト・データ・セット 1の正確さ:

【０３３４】

その後、最終のサンプル抽出基準を含むアルゴリズムは、HbA1c推定値を生成するために、テスト・データ・セット1(T1DM 1およびT2DM被験者の最後のHbA1cに先立った2か月の間のSMBG)に適用された。その後、これらの推定値は先を見越してアルゴリズム1を有効にするために参照HbA1cと比較された。表13は、この確認の結果の要約を示す。アルゴリズムの精度上のサンプル抽出基準のインパクトのより詳細な説明は、付録Cにある。

【０３３５】

【表１３】

表13:先を見越して応用したアルゴリズム1の精度

	基準1及び2での最終アルゴリズム		
	全被験者	T1DM	T2DM
NGSP基準-% ±1HbA1cユニット以内	95.1%	97%	93%
平均絶対エラー(ユニットHbA1c)	0.45	0.38	0.54
平均絶対エラー	6.2%	5.4%	7.4%

【０３３６】

テスト・データ・セット2中の正確さ:

【０３３７】

別の独立したNIHのデータ・セット(T1DMを備えたN=60被験者)は、研究所参照(表14)の1つ

のHbA1cパーセント・ユニット内に95.5%の同様の精度を備えた結果を有効にするために使用された。

【０３３８】

【表１４】

表14:独立NIHデータセットにおけるアルゴリズムの精度

	全被験者(T1DM)
NGSP基準-% ±1HbA1cユニット以内	95.5%
平均絶対エラー(ユニットHbA1c)	0.42
平均絶対エラー	5.9%

【０３３９】

FDA認可オフィス・デバイスへのアルゴリズム1の正確さの比較:

【０３４０】

下の表15において示されるように、アルゴリズム1の精度は、医師のオフィスで使用されるHbA1c分析の精度に匹敵する。精度基準セクションに記述されるように、DCA 2000データはHbA1cの他の直接の測定が研究所測定にどのように合致するか例証するために得られた。我々は、HbA1cのためにDCA 2000および臨床検査室の両方を持った21人のT1DM患者からの血液サンプルを分析した。これらの21のテストから、2.5ユニットのHbA1cの1つの大きなエラーがあった。

【０３４１】

【表１５】

表15:アルゴリズム1と比較したT1DMにおけるDCA2000の精度

	DCA 2000	テストデータセット1	テストデータセット2
NGSP基準-% ±1HbA1cユニット以内	95.2%	95.1%	95.5%
平均絶対エラー(ユニットHbA1c)	0.45	0.45	0.42
平均絶対エラー	5.7%	6.2%	5.9%

【０３４２】

テスト・データ中のサンプル排除の頻度:

【０３４３】

我々が、アルゴリズム1の開発の一部として議論したように、メーターは、各新しい読み毎にHbA1cを見積もる機会を得ている。サンプルがその選択基準に遭遇しなければ、メーターはHbA1cを表示しないだろう。

【０３４４】

我々は、先を見越してサンプル排他の頻度を推定するためにテスト・データ・セット1および2を使用した。そうするために、我々は1メーターが何日(60日のうち)HbA1c結果を見せることができるか、例えば、何日サンプル抽出基準を満たすサンプルを持つだろうか、を計算した。表16Aおよび16Bは、テスト・データ・セット1および2のためのこれらの結果の要約を示す。平均1.5回/日(60日にわたる90のSMBG測定)で、また2.5回/日(60日にわたる150のSMBG測定)で測定した被験者のすべておよび別々にデータを盛り込んだ。

【０３４５】

【表１６Ａ】

表16A:テストデータセット1におけるサンプル排除の頻度

	全被験者 (N=148)	1日平均1.5回以上測定した被験者 (N=146)	1日平均2.5回以上測定した被験者 (N=130)
毎日HbA1cを報告することができるメータの被験者のパーセンテイジ	69.6%	72.6%	77.7%
3日おきにHbA1cを報告することができるメータの被験者のパーセンテイジ	87.8%	91.1%	93.1%
1週間に1回HbA1cを報告することができるメータの被験者のパーセンテイジ	91.9%	95.5%	96.9%

【０３４６】

【表１６Ｂ】

表16B:テストデータセット2におけるサンプル排除の頻度

	全被験者 (N=60)	1日平均1.5回以上測定した被験者 (N=55)	1日平均2.5回以上測定した被験者 (N=30)
毎日HbA1cを報告することができるメータの被験者のパーセンテイジ	51.7%	83.6%	80.0%
3日おきにHbA1cを報告することができるメータの被験者のパーセンテイジ	95.0%	100.0%	100.0%
1週間に1回HbA1cを報告することができるメータの被験者のパーセンテイジ	96.7%	100.0%	100.0%

【０３４７】

結論:

【０３４８】

表13-16は、1日当たり平均2.5回測定する人々の>96%で、週に平均１回につきその95%のNGSP精度基準に適合して、メーターがHbA1cの正確な推定値を生成することができるだろうということを実証する。

【０３４９】

付録A　サンプル抽出基準用のソフトウェア・ロジック

基準いくつかのSMBGサンプルがそのために提案されるサンプル抽出、アルゴリズムによる排除、あるいはメッセージはそれらのSMBGパターンを修正するために被験者に出される。サンプル抽出基準は以下のようにプログラムされる。

【０３５０】

基準1、試験頻度: アルゴリズムは、60日間のサンプルが1日当たり平均少なくとも2.5

のテストを含むことを必要とするだろう、例えば、生成する過去60日にわたる少なくとも150のSMBG測定1つのHbA1c推定値:
EXCLUDE=0.
if (NC1 >=150) EXCLUDE=1.
【０３５１】
基準2、データの偶然性:
【０３５２】
2a）オーラル治療/食後のテスト:
いくつかのSMBGサンプルでは、SMBGの分配は、高血糖の方へ非常に歪めるように見えた。これが、T2DM被験者(彼らは高いBGでのみ測定するように見えた)において主に起こった。我々は、これらのサンプルが低いグルコース・レンジで検定を含まなかったと仮定した。我々の調査は、そのようなサンプルにHbA1c(2/3rdsは、まだ正確な推定値に帰着するだろう)のオーバーエスティメイトに1/3に関するそれが帰着するであろうことを示した。歪めたサンプルに遭遇するもし、結果を表示しないために我々がメーターを推奨することに基づいた、HBGIの少なくとも1/2%であるために、それは演算の点からLBGIとして公式化される。if (RL01/RHI1 lt 0.005) EXCLUDE=1.
【０３５３】
2b）夜にテストすること:(NO6>=3%)。
この基準は、少なくとも、夜間血糖症のうちのいくらかが原因とならられることを保証する。この基準は、すべての測定の3%が夜(真夜中と7:00amの間で)生じることを必要とする。言いかえれば、leatでは、150の測定のうちの5(2か月の間得られた)つの測定が夜にあれば、サンプルは受理可能だろう。患者が夜テストするようにしばしば助言されることに注意してください。したがって、この基準はよい管理を促進する。
if (NO6 le 3. 0) EXCLUDE=1.
【０３５４】
非常に異常なテストするパターンに対する安全装置
その測定の3/4以上が1つの任意の日刊新聞6時間の間隔に生じれば、サンプルは推定値に帰着しない。例えば、サンプル中のすべてのテストの80%が朝食直後に生じれば、推定値は生成されないだろう。この基準は、「アルゴリズムを打とう」とする人々に対する安全装置としてLifeScan社によって要求された。また、それは、我々が特に臨床医と、それによって有効性を防御することを可能にするだろう。我々のデータでは、この基準を引き起こすのに高度に非常に異常なサンプルはない(詳細情報に関しては付録B基準を2c参照)。
ソフトウェア実行の点では、次の頻度がSMBGデータから計算される必要があるだろう。
M12-6:00amから正午(朝食)までの%SMBG測定
M18-正午から6:00pm(ランチ)までの%SMBG測定
M24-午後6:00から12:00(夕食)までの%SMBG測定
M06-12:00から6:00am(夜間)までの%SMBG測定
M15-午前9:00から午後3:00までの%SMBG測定
M21-午後3:00から午後9:00までの%SMBG測定
M03-午後9:00から3:00までの％SMBG測定
M09-午前3:00から9:00までの%SMBG測定。
そのとき任意のコンビネーション(i、j)で次のものの上にリストされた。
if (Mij gt 75.0) EXCLUDE=1.
【０３５５】
付録 B-サンプル抽出基準2C
【０３５６】
基準は、非常に異常なテストするパターンに対する安全装置としてLifeScan社によって提案された。この基準の意図は人々がアルゴリズムを「打つことができる」ことのを妨げることである。
【０３５７】

基本的に、基準は、あなたの測定(あるいは他の希望の数)の3/4以上が、1つの任意の日刊新聞6時間の間隔あるいは他の希望の間隔に生じれば、あなたが推定値を得ないだろうと規定する。

【０３５８】

したがって、例えば、テストの3/4以上が夕食の後に生じれば、それらは推定値を得ないだろう。これは、任意にテストしない人々が計算に含まれないだろうという一般的なクレームに我々により多くの支援を与えるだろう。私は、特定の計算およびこのためにコード化することが複雑に見えるかもしれないと理解する、しかし、ここのキーは、我々が単に置かなければならないかもしれないということである「その日の間じゅう任意にテストしなければならない」あるいは我々の除外基準(試験周波数以外の)をすべてカバーする広いクレームとして類似したもの。我々は、要求されれば、単に細字部分により正確な定義を入れることができる‥‥のように「毎日の6時間の間隔は、すべての測定の75%以上をすることができない。」

【０３５９】

詳細:

以下のように定義された4つの6時間の間隔:

6:00amから正午(朝食)まで

正午から午後6:00(ランチ)まで

午後6:00から12:00(夕食)まで

12:00から午前6:00まで(夜間)。

【０３６０】

人々が、次の6時間の間隔に向かってカットポイントのまわりでテストし、それによって、まだこの第1基準を満たして集中するのを妨げるために異なるタイムインターバルで2度この基準を実行することができるかもしれない。例えば、もし12:10pmに11:50pmおよび40%に40%を持っていれば、それらはまだテストして、クラスターに分かれていただろうが、間隔の第2のパス中のではなく間隔の第1パスで何とかやるだろう。

間隔の第2のセット:

9:00am～3:00pmまで

3:00pm～9:00pmまで

9:00pm～3:00amまで

3:00am～9:00pmまで

【０３６１】

コード化する見地から、それに二者択一で注意する、一つは、同様な結果のために下記を代わりに適用することができた。

18時間の期間は、測定の25%未満を持たないだろう。

3時間ずつ行なわれたすべての18時間の期間にこれをぶつけなければならないだろう。

午前9:00から午前3:00まで

12:00正午から午前6:00まで

午後3:00から午前9:00まで

午後6:00から12:00正午まで

午後9:00から午後3:00まで

12:00真夜中から午後6:00まで

午前3:00から午後9:00まで

午前6:00から12:00真夜中まで

【０３６２】

付録C　― テスト・データSET 1の中のアルゴリズム1の正確さに関してサンプル抽出基準のインクリメント影響

【０３６３】

アルゴリズムの開発に記述されるように、次の表は、この研究(最終アルゴリズム)の部品として開発されていたアルゴリズム1、および実施例1番において開発されており、実施

例1番に含まれている最も単純な一次関数の正確さを参照する(第1線形モデルを参照)、表は、アルゴリズムの正確さにサンプル排除のない、および2つのサンプル抽出基準の連続する適用を備えたテスト・データ・セット1のうちの1を贈る:基準1つのテスト頻度および#測定NR≧150、
そしてデータの基準2つの偶然性、サンプル抽出基準の下で記述された。

【０３６４】
【表１７Ａ】

表17A:アルゴリズムの精度一全被験者

	最終アルゴリズム			最終線形モデル		
	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2
NGSP基準-%±1HbA1cユニット以内	86%	91%	95.1%	83%	85%	89%
平均絶対エラー(ユニットHbA1c)	0.56	0.48	0.45	0.59	0.54	0.49
平均パーセントエラー	7.4%	6.7%	6.2%	7.8%	7.5%	7.0%
絶対エラー＞1の被験者数	21	10	5	25	16	11

【０３６５】
【表１７Ｂ】

表17B:T1DMにおけるアルゴリズム1の精度

	最終アルゴリズム			最終線形モデル		
	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2
NGSP基準-%±1HbA1cユニット以内	90%	95%	97%	90%	93%	95%
平均絶対エラー(ユニットHbA1c)	0.45	0.40	0.38	0.49	0.45	0.43
平均パーセントエラー	6.1%	5.6%	5.4%	6.9%	6.7%	6.4%

【０３６６】

【表１７Ｃ】

表17C:T1DMにおけるアルゴリズム1の精度

	最終アルゴリズム			最終線形モデル		
	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2	サンプル排除なし	基準1	基準1及び2
NGSP基準-%±1HbA1cユニット以内	81%	86%	93%	76%	76%	81%
平均絶対エラー(ユニットHbA1c)	0.68	0.59	0.54	0.69	0.64	0.57
平均パーセントエラー	8.6%	8.0%	7.4%	8.7%	8.6%	7.8%

【０３６７】

付録D　頻度基準をテストする代替案

【０３６８】

上のテストする頻度基準は、アルゴリズム1の正確さにより著しく寄与するかもしれない。これは、テストする頻度基準1を利用する理由がもっぱらデータ分析ではなく他の考察に基づいたからである。2か月で150の測定を要求する基準1が限定的すぎく感じられるもし、択一解は恐らく使用した。これはオリジナルのテストする頻度基準である。それは、1.8の測定/日(例えば60日から35以上取り出された63の測定の合計)の平均頻度を備えたSMBG測定で35日(60からの)を必要とした。表18は、基準2(データの偶然性)を加えて、頻度基準をテストして、このオリジナルを緩めたまま、アルゴリズム1の正確さが95%を超過することを実証する:

【０３６９】

【表１８】

表18:代替テスト頻度基準(35測定/1.8測定/日)を用いたアルゴリズム1の精度およびデータ基準のランダムネス

	トレーニングデータセット			テストデータセット1			テストデータセット2
	All Ss	T1DM	T2DM	All Ss	T1DM	T2DM	
NGSP基準-% ±1HbA1cユニット以内	95%	96%	94%	95%	97%	92%	100%
平均絶対エラー(ユニットHbA1c)	0.48	0.44	0.55	0.46	0.39	0.55	0.40
平均パーセントエラー	6.8%	6.3%	7.6%	6.3%	5.5%	7.2%	5.5%

【０３７０】

重要な注: さらに、この代替基準はサンプル(それらは欠測値の大きな塊を持っている)を遮る、例えば、もしSMBGが4週間中止され、次に、人が戻れば、HbA1c推定値は表示されないだろう。そのようなパターンの明瞭な例がテスト・データ・セット2に生じた。― その人のHbA1c推定値における最大のエラーが持っていたthを持っていた被験者は、60日の

うちの30だけ以上の159の測定を収集した。したがって、それは起こり得る。数日(それらは不正確なHbA1c評価に帰着するかもしれない)間速く収集された測定を備えた150の測定の要求。

【０３７１】

典型的な定義(例えばNO.2)(しかしそれに制限されない)

1) 重い低血糖症(SH)は、自己医療を妨げる麻痺、差し押えあるいは無意識に帰着する、低い血糖(BG)であると確認される;

2) 中位の低血糖症(MH)は被験者の活動を分裂させる重い神経低糖症であると確認されるが、自己医療を妨げていない;

3) 生化学の重い低血糖症(BSH)はプラズマBG測定として定義される<=39mg/dl;

4) 生化学の中位の低血糖症(BMH)はそうである‥‥39～55 md/dlの間の測定をプラズマBGとして定義する。

5) 上記のものはすべて重要な低血糖症と呼ばれるだろう。

【０３７２】

追加目的

【０３７３】

この実施例からのデータは次のアルゴリズムを将来を見越して有効にするために使用された。

アルゴリズム２　将来の重要な低血糖症用のあるリスク・カテゴリーのこの被験者を分類するために30-45日間のSMBGデータを被験者に使用する2-a分類アルゴリズム。その分類は一時的である、例えば、いつ‥‥被験者のSMBGパターン変更、賃金等級‥‥同様に;

アルゴリズム３　来たる(24時間以内に)重要な低血糖症のためのフラグを揚げるべきであるかという決定を下すためにSMBGデータのシーケンスを使用する3-aデータ・トラッキング/意志決定アルゴリズム。我々は、詳細アルゴリズム1&2およびそれらの検定の結果に今記述する。

【０３７４】

被験者

【０３７５】

我々は、タイプで100が1つの糖尿病(T1DM)およびタイプ2糖尿病(T2DM)を備えた100の被験者を従属させると同意した。179の被験者、T1DMを備えた90および89T2DMで、SMBGデータ収集の著しい部分を完成した。

【０３７６】

手続き

【０３７７】

被験者はすべて署名したONE TOUCH ULTRAメーターまで導入され、アンケートを遮ることを完成した場合、IRBに認可された同意書および伴われた定位会。直ちに、導入の会の後、被験者はすべてUVA実験室を訪れて、ベースラインHbA1cのために血液を取った。数か月3および6で実験室HbA1c分析評価で6か月の間T1DM被験者に続いた;数か月2および4で実験室HbA1c分析評価で4か月の間T2DM被験者に続いた。自己モニタリング(SMBG)データは、メーターから規則的にダウンロードされ、データベースに格納された。著しい低血糖・高血糖のエピソードの並列の記録は、2週間の間隔の参加者とすべて連絡をとるカスタム・デザインの自動電子メール/電話追跡システムによって行われた。表19はSMBGおよび重い低血糖症の要約に中位の低血糖症[SH/MH]データ収集を贈る。

【０３７８】

【表１９】

表19:データ収集サマリー

変数	*T1DM (N=90* 被験者)	T2DM (N=89 被験者)
SHエピソード数	88	24
MHエピソード数	1,660	190
SMBG測定数	92,737	35,306
BSHエピソード数	1,039	39
BMHエピソード数	5,179	283

【０３７９】

著しい変更は、アルゴリズム2および3の方程式まで行なわれなかった。これらの方程式は、2002年3月の実施例No.1からの報告書の中で示された方程式と実際に同一のままである。2つの数少ない変更は次のものを含んでいる。

(a) SH/MH(実施例No.1)のためのリスク・カテゴリーのリスト中の誤植、および(b)アルゴリズム3(実施例No.1)の1行の変化の補正。後者の理由は下に説明される。アルゴリズム1および2が変わらないので、我々はこれらのアルゴリズムの予期される検定として全実施例2番をデータ収集と考えることができる。

【０３８０】

アルゴリズム2の方程式

【０３８１】

アルゴリズム2は以下のように進む。

1) SMBGデータの1か月に基づいて、被験者はそれぞれ、その人の低いBGインデックス(LBGI)に以下のように依存する、15のリスク・カテゴリー(RCAT)のうちの1つに分類される:

```
if (LBGI le 0.25) RCAT=0.
if (LBGI gt 0.25 and LBGI le 0.50) RCAT=1.
if (LBGI gt 0, 50 and LBGI le 0.75) RCAT=2.
if (LBGI gt 0.75 and LBGI le 1. 00) RCAT=3.
if (LBGI gt 1.00 and LBGI le 1.25) RCAT=4.
if (LBGI gt 1.25 and LBGI le 1.50) RCAT=5.
if (LBGI gt 1.50 and LBGI le 1. 75) RCAT=6.
if (LBGI gt 1.75 and LBGI le 2.00) RCAT=7.
if (LBGI gt 2. 00 and. LBGI le 2.50) RCAT=8.
if (LBGI gt 2.50 and LBGI le 3.00) RCAT=9.
if (LBGI gt 3.00 and LBGI le 3.50) RCAT=10.
if (LBGI gt 3. 50 and LBGI le 4.25) RCAT=11.
if (LBGI gt 4. 25 and LBGI le 5.00) RCAT=12.
if (LBGI gt 5.00 and LBGI le 6. 50) RCAT=13.
if (LBGI gt 6.50) RCAT=14.
```

【０３８２】

2) 将来の重要な低血糖症用の理論的な可能性‥‥方程式から与えられた分布関数と共に2つのパラメーターWeibull確率分布によって計算される:如何なるx>0について、F(x) =1-exp(-a.xb)、さもなければ0。この分配のパラメーターは、予測の希望の期間に依存し、実施例1番からの報告書に記述される。もし1メーターで遂行されれば、このステップは、重要な低血糖症(例えば「その来月以内の50%」)のためにリスクの継続的作業推定を提供するだろう。

【０３８３】

3) 被験者はそれぞれ、将来の重要な低血糖症のための最小か、低値、中位か、高いリスクで分類される:
これらのレンジは以下のように定義される:
最小のリスク(LBGI≦1.25);
低いリスク;(1．25<LBG≦2.5)
中位のリスク(2．5<LBGI≦5)、また高いリスク(LBGI>5)。
もし1メーターで遂行されれば、このステップは、重要な低血糖症(例えば「その来月以内の高いリスク」)のためにリスクの分離型推定を提供するだろう。

【０３８４】

アルゴリズム3の方程式

【０３８５】

第1、実施例1番において示されたベースライン・リスク価値の計算を回避するためにアルゴリズム3の報告書記述、我々は、コード中の1行のラインを修正した。今、アルゴリズム3は、アルゴリズム2からの結果を代わりに使用する。この変更は、2つの被験者のためのサンプル結果のプレゼンテーションのために2002年10月28日に導入された。この時に、へこみきずにアルゴリズム3(ベースライン価値の演算が回避されたもしそれは起こり得た)のアクションを実証するためにスプレッドシートを凌がせるほうが便利だったように見えた。このステップは、アルゴリズム3の正確さを変更せず、したがって、アルゴリズム3のプログラミングを促進する恒久的変更として残された。他の変更は2002年10月28日の後にアルゴリズム3まで導入されなかった。ここで、我々は、マークされた、変更されたラインを、実施例1番からの報告書の中で与えられるようなアルゴリズム3の方程式に提示する。

【０３８６】

1) 次のコードによって行われるBG測定ごとに対する低いBGリスク価値(RLO)の計算
:(ここで、BGはユニットに、mg/dlで測定されるmmol/lである)

```
scale=(ln(bg))**1.08405-5.381
risk=22.765*scale*scale
 if (bg_1 le 112.5) then
RLO=risk
else
RLO=0
endif
```

【０３８７】

2) 各SMBG測定については、我々は、LBGI(n)の走る値、および別の統計(低いBGリスク価値の標準偏差であるSBGI(n))を計算する。これらの2つのパラメーターは、各SMBG測定からある遅れ(n)で後ろに計算された、例えば、その測定、および(n-1)その測定に先立って得られた測定を含んでいた。

【０３８８】

3) LBGI(n)およびSBGI(n)の演算は、次の再帰的なコードに基づく暫定的な手段手続きを使用した:
n(あるいはk未満の連続する数を備えたメーター測定を原因となるために正確な最大(1、n-k)で)の初期値:

```
LBGI(n) =rlo (n)
rlo2 (n) =0
```

どのためにもnと1の間の連続する反復jを評価し、後ろに数えた:

```
LBGI(j)=((j-1)/j*LBGI(j-1)+(1/j)*RLO(j)
*rlo2(j)=((j-1)/j*rlo2(j-1)+(1/j)*(RLO)(j)-LBGI(j))**2
```

このサイクルが完成した後、我々は、LBGI(n)の値を持っている。また、我々は計算する。

```
SBGI(n)=sqrt (rlo2 (n))
```

この演算から、我々は2つの価値体系を保存する:
n=150のために、およびN=50のために
(例えば最後の150および最後の50の観察のために)。
【０３８９】
4) 意志決定ルール: 各SMBG測定では、手続きは、来たるSHのフラグ警告を上げるべきかどうか決定する。
フラグが揚げられるも、手続きはフラグを降ろすべきかどうか決定する。
これらの決定は3つのしきい値パラメーター(α)に依存する、β、γ‥‥その仕事‥‥以下のように:
【０３９０】
低いに中位のリスク(LMグループ)にひんしている被験者のために:
FLAG=0.
if(LBGI 150) ge 2.5 and LBGI (50) ge (1.5*LBGI (150) and SBGI (50) ge SBGI (150)) FLAG=1.
if (RLO ge (LBGI (150)+1.5*SBGI (150)) FLAG=1.
【０３９１】
言いかえれば、各SMBG測定では、2つの条件のうちの1つに遭遇する場合フラグを揚げることができるかもしれない。
1) 従属する、最後の50の試みに関して増加するLBGIの最後の150の試みおよびLBGIおよびSDからのアルゴリズム2分類に基づいたSHのための高いリスク
【０３９２】
2) あるいは、第2の不等式によって決定されるような低いBGインデックスにサージを持っていること。これらの文のヒューリスティックな説明は、実施例1番からの報告書の中で示された。第1の上に記述されたとともに「もし」ベースラインLBGIの使用を回避し、かつアルゴリズム2からの出力を利用するために、文は、そのオリジナルのフォームから変更された。
【０３９３】
一旦フラグが揚げられれば、実施例1番からの報告書に記述されるように、それは24時間上げられ続ける。我々が使用するアルゴリズム3の正確さを評価するために、テクニックは、我々(前)が2つの測定を計算することを提案した。1) %は、24時間以内の来たるSH/MHエピソードおよび2)期間期間の比率RUDを予想した「フラグを立てる」「フラグをおろす」(苛立ちインデックス)ために。
【０３９４】
%がSHのエピソードを予想した一方、高い必要があること、比率RUDは低い必要がある。これは予想されたSHエピソードのパーセンテージを増加させることによってからである、我々は余儀なく「高くしたフラグ」の数を増加させる、それは、次には潜在的な「フォールス・アラーム」の数を増加させる。「「フォールス・アラーム」が明らかには定義されない(実施例から報告書を少しもなく参照。)
1)、我々はアルゴリズム3のユーティリティの指標としてRUDを使用するだろう。
【０３９５】
実施例1番からの報告書の中で示された我々の前の最良の結果は、24時間以内のSH/MHエピソードの50%の予測と紅土の=1だった:10、例えば、ハイリスクの警戒の1日は10日間の警戒と交替していた。ここで、我々は比率を上へ/同様なフラグを保存し、T1DMとT2DMの被験者のために24時間のSHおよびMHエピソードの内に別々に予想された%を計算するだろう。この予測については、これらがメーター単位で記録され、したがって、予測関数の一部であるので、我々はBSHとBMHのエピソードを使用しないだろう。
【０３９６】
1-3か月以内の重要な低血糖症のためのリスクの評価:アルゴリズム2の正確さ
【０３９７】
我々は、アルゴリズム2の予言的な力を以下のように評価した。

1) 第1、我々は、SMBGデータの1か月からのLBGIを計算しており、上に記述されるような重要な低血糖症のための最小で、最低値、中位で、高いリスクで各被験者を分類した。
2) 次の1-3か月に、その後、我々は、各被験者のために将来を見越して記録されたSH、BSH、MHおよびBMHエピソードの数を数えた。

【０３９８】

存在する下記の図16-19は、1か月の間将来を見越して観察された被験者、あるいはT1DMとT2DMのためにSMBGの一か月に別々に続く3か月について、SH、BSH、MHおよびBMHエピソードの数。統計比較は同様に含まれている。

【０３９９】

さらに、LBGI、去年でエピソードの数の点からスクリーンするアンケート中で報告されるようなSHの履歴およびベースラインHbA1cを使用する直接の線形回帰、次の3か月でやがてやって来ることに総数を著しく(R2=0.62、F=48、p<0.0001)予想する‥‥著しい低血糖エピソード(SH+MH+BSH+BMH)。予言的な変数、それらの重要性の順序で‥‥次のとおりだった:

1) 将来の重要な低血糖症の分散の55%を単独で占めるLBGI (t=8.2およびp<0.0001);(例えばR2=0.55)
2) さらに5%の分散を原因となるSH(t=3.6、p=0.0005)の履歴、およびさらに2%の分散を原因となるHbA1c(t=2.2、p=0.03)。

その予測へのHbA1cの貢献が適度の間、これは、LBGIが将来の低血糖症の最上位予報物であるという前の結果を確認する。

【０４００】

Weibullモデルによって計算された将来の重要な低血糖症用の理論的な可能性は、優れた協定を持っていた将来を見越して観察された決定係数があった、重く中位のエピソード低血糖エピソードにとって重要な意義を持つ90%。

【０４０１】

来たる(24時間以内)重要な低血糖症の予測:アルゴリズム３の正確さ

【０４０２】

下記の表は、T1DMとT2DMの被験者のためにSHとMHのエピソードの短期の予測(24時間以内に)の正確さを別々に示す。幾らかのSMBG測定が、予測に使用された24時間の時期に利用可能だったもし、20と21がパーセントを贈る表のラインはそれぞれエピソードを予想した。例えば、各表の中の第1ラインは、SMBG測定がエピソードに先行する24時間であったかどうかにかかわらず%に予想されたエピソードを示す。予測の正確さが、エピソードに先行する測定の数につれて増加することが理解される。したがって、人が日3回以上測定すれば、メーターは警告し、潜在的に、回避するのを支援することができた、著しい低血糖エピソードの半分以上。

【０４０３】

重要な注:

アルゴリズム3の正確さ評価のために、我々は、SMBG電子メール/電話方式からの独立したものによって記録された単にSHおよびMHエピソードを使用する。それは、2週ごとに日付と時間による、報告書SHおよびMHへの各参加者を要求した。我々の面接が示したように、時々参加者は報告書に使用された最後のSMBG測定の時間および日付がエピソードに先行すること、そのエピソードの実時間/日付の代わりに、メーターを見ることがそれらの記憶の支援だったので。その結果、そのためにエピソードの最も接近している前のSMBG測定から時間まで時間が経過した多くのエピソードがあった、0近くだった。そのような疑わしい時間を記録するカラムを原因となるために、各表のうちの3は、鉛警告時間がそのために少なくとも15分だったエピソードにのみ制限されたアルゴリズム3の正確さを示す。平均鉛警告時間が11時間だったとすれば、我々はほとんどの場合、警告が迅速な適切な自己医療まで十分に早く起こるだろうと結論を下す。表20および21では、苛立ちインデックスは紅土にセットされる>実施例1番からの報告書と一致する=10.

【０４０４】

【表２０】

表20:T1DMにおけるアルゴリズム3の精度

R_{ud} = 10.2		予想されたSH＋MHエピソード%	予想されたSHエピソード%	警告時間＞15分の予想されたSH+MHエピソード
制限なし		53%	48%	49%
エピソード前24時間におけるSMBG測定の最小数	3	55%	58%	52%
	4	59%	60%	55%
	5	63%	60%	59%

【０４０５】
【表２１】

表21:T2DMにおけるアルゴリズム3の精度

R_{ud} = 10.0		予想されたSH＋MHエピソード%	予想されたSHエピソード%	警告時間＞15分の予想されたSH+MHエピソード
制限なし		52%	38%	48%
エピソード前24時間におけるSMBG測定の最小数	3	57%	60%	53%
	4	64%	64%	59%
	5	73%	73%	68%

【０４０６】
その発明はそれのスピリットあるいは本質的特質から外れずに、他の特定のフォームで具体化されるかもしれない。先の実施形態は、したがって、ここに記述された発明の制限ではなくすべての実例となる点で考慮されることになっている。発明の有効範囲は、先の記述によってではなくアペンドされたクレームによってこのように示される。また、したがって、クレームの等価の意味およびレンジ内に来る変更はすべて、そこに包含されるように意図される。
【０４０７】
本発明は、２００２年８月１３日付出願に係る、「糖尿病自己管理を推進するための自己モニタリング血糖（ＳＭＢＧ）データを処理するための方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクト」と題する米国仮出願第６０／４０２，９７６号、２００３年６月１３日付出願に係る、「糖尿病自己管理を推進するための自己モニタリング血糖（ＳＭＢＧ）データを処理するための方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクト」と題する米国仮出願第６０／４７８，３７７号の米国特許法第１１９条(e)項に基づく優先権の主張を伴う、２００３年８月８日付け出願に係る国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００３／０２５０５３号の国内移行出願であり、これらの開示内容はそっくりそのまま本願に導入される。
【０４０８】
本願は、２００１年３月２９日付出願に係る、「糖尿病自己管理を推進するための自己

モニタリング血糖（ＳＭＢＧ）データを処理するための方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクト」と題する国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ０１／０９８８４号（国際公開番号：ＷＯ　０１／７２２０８　Ａ２、ＷＯ　０１／７２２０８　Ａ３））および２００２年９月２６日付出願に係る、「糖尿病自己管理を推進するための自己モニタリング血糖（ＳＭＢＧ）データを処理するための方法、システムおよびコンピュータ・プログラム・プロダクト」と題する米国特許出願第１０／２４０，２２８号に関連するものであり、これらの開示内容はそっくりそのまま本願に導入される。

【図面の簡単な説明】

【０４０９】

本発明の前述したおよび他の目的、特徴および利点、および発明それ自身は、添付図面を参酌して読まれた時、好ましい実施形態の記述からより完全に理解されるであろう:

【図１】図１は、実施例１の低BGインデックスによって定義された危険水準の１５のカテゴリーのそれぞれのSMBG評価後1か月以内の中(点線)、重い(黒線)低血糖症の経験的・理論的な可能性をグラフ式に示す。

【図２】図２は、実施例１の低BGインデックスによって定義された危険水準の１５のカテゴリーのそれぞれのSMBG評価後３か月以内の中(点線)、重い(黒線)低血糖症の経験的・理論的な可能性をグラフ式に示す。

【図３】図３は、実施例１の低BGインデックスによって定義された危険水準の１５のカテゴリーのそれぞれのSMBG評価後６か月以内の中(点線)、重い(黒線)低血糖症の経験的・理論的な可能性をグラフ式に示す。

【図４】図４は、実施例１の低BGインデックスによって定義された危険水準の１５のカテゴリーのそれぞれのSMBG評価後３か月以内の２またはそれ以上の中(点線)、重い(黒線)低血糖症の経験的・理論的な可能性をグラフ式に示す。

【図５】図５は、実施例１の低BGインデックスによって定義された危険水準の１５のカテゴリーのそれぞれについてSMBG評価後、６か月以内の２またはそれ以上の中(点線)、重い(黒線)低血糖症の経験的・理論的な可能性をグラフ式に示す。

【図６】図６は、本発明を実施するためのコンピュータ・システム用の機能ブロック図である。

【図７】図７は、本発明に関連する代替プロセッサ、通信リンクおよびシステムのブロック線図である。

【図８】図８は、本発明に関連する代替プロセッサ、通信リンクおよびシステムのブロック線図である。

【図９】図９は、本発明に関連する代替プロセッサ、通信リンクおよびシステムのブロック線図である。

【図１０】図１０は、実施例１の低BGインデックスによって定義された危険水準の１５のカテゴリーのそれぞれについてSMBG評価後、６か月以内の３またはそれ以上の中(点線)、重い(黒線)低血糖症の経験的・理論的な可能性をグラフ式に示す。

【図１１】図１１は、実施例１のトレーニングデータセット１の残差の正規分布に近いことを示すこのモデルの残差の分析をグラフ的に示す。

【図１２】図１２は、実施例1の正規分布に近いことを示す本モデルの残差の分析をグラフ式に示す。

【図１３】図１３は、実施例１の正常な可能性プロットによって与えられたことを立証する統計証拠をグラフ式に示す。

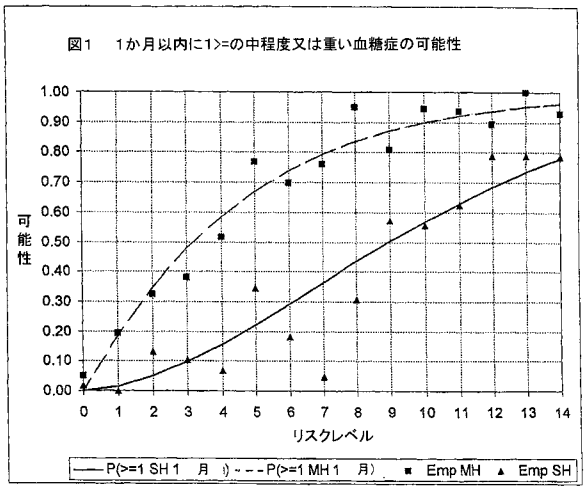
【図１４】図１４は、実施例１におけるパーセンテージで表現されたヒット率と比率Rudとの間の滑らかにされた依存を示す。

【図１５】図１５は、実施例１における予測期間と対応するヒット率との間の依存をグラフ式に示す。

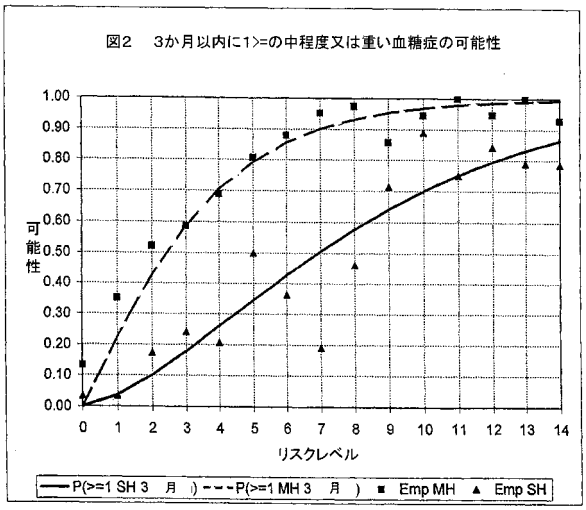
【図１６】図１６(A)-(B)は、実施例２におけるリスク・グループ(F=7.2, p<0.001)による厳しい低血糖エピソードの数のANOVA、およびリスク・グループ(F=13．9, p<0．001)による中位の低血糖エピソードの数のANOVAのLBGIによって予想されたT1DMの中の重要な低

血糖症のための1か月のリスクをグラフ式に示す。
【図１７】図１７(A)-(B)は、実施例２におけるリスク・グループ(F=14.7, p<0.001)による厳しい低血糖エピソードの数のANOVA、およびリスク・グループ(F=9.2, p<0．001)による中位の低血糖エピソードの数のANOVAのLBGIによって予想されたT1DMの中の重要な低血糖症のための３か月のリスクをグラフ式に示す。
【図１８】図１８(A)-(B)は、実施例２におけるリスク・グループ(F=6.0, p<0.001)による厳しい低血糖エピソードの数のANOVA、およびリスク・グループ(F=25.1, p<0．001)による中位の低血糖エピソードの数のANOVAのLBGIによって予想されたT2DMの中の重要な低血糖症のための１か月のリスクをグラフ式に示す。
【図１９】図１９(A)-(B)は、実施例２におけるリスク・グループ(F=5.3, p<0.001)による厳しい低血糖エピソードの数のANOVA、およびリスク・グループ(F=20.1, p<0．001)による中位の低血糖エピソードの数のANOVAのLBGIによって予想されたT2DMの中の重要な低血糖症のための３か月のリスクをグラフ式に示す。

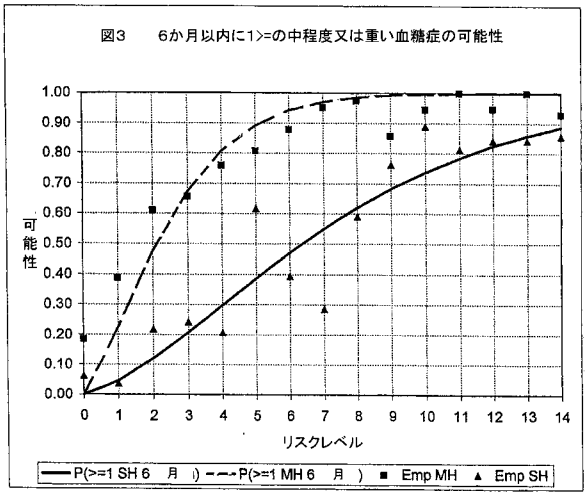
【図１】



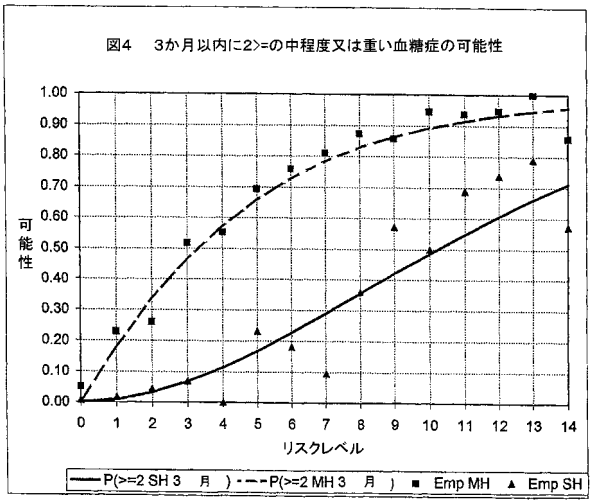
【図２】



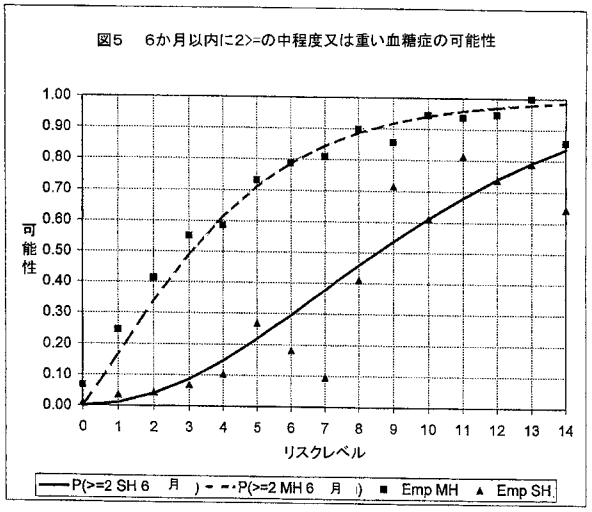
【図３】



【図４】



【図５】



【図６】

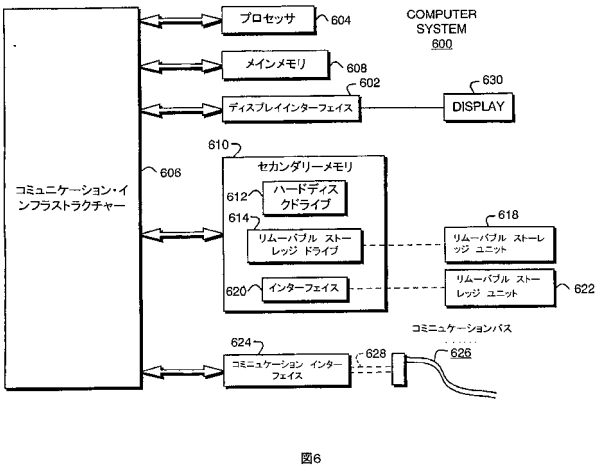


図6

【図７】

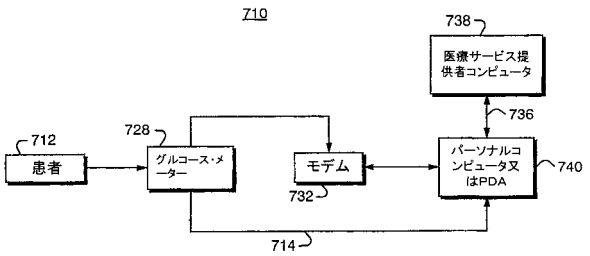


図7

【図８】

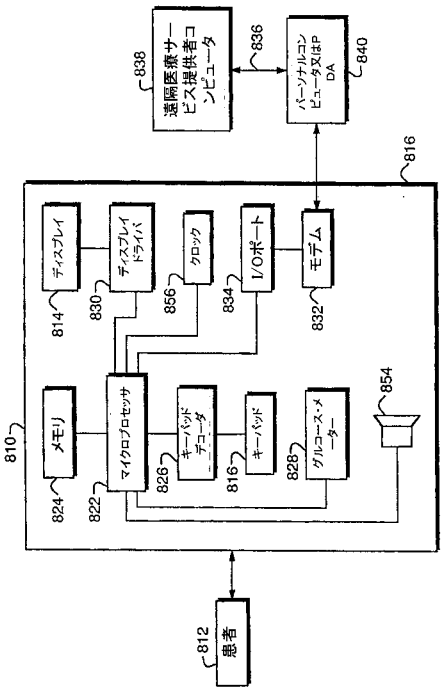


図8

【図９】

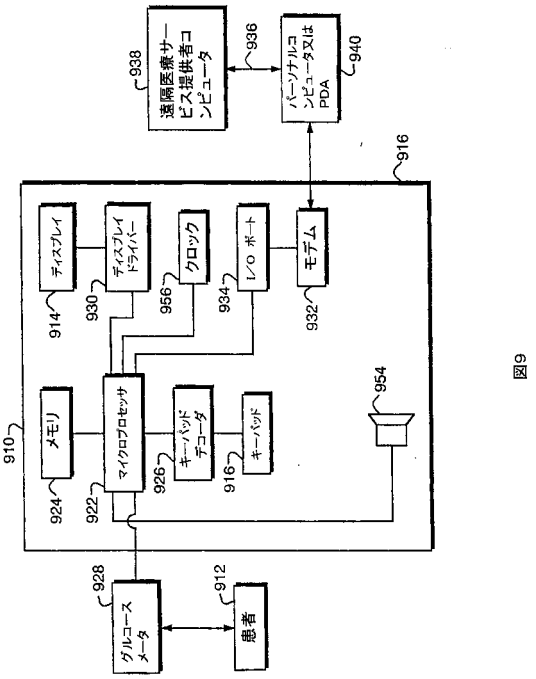
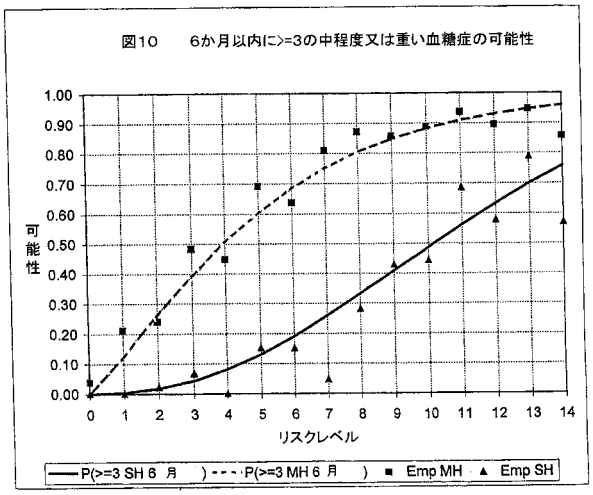


図9

【図１０】



【図１１】

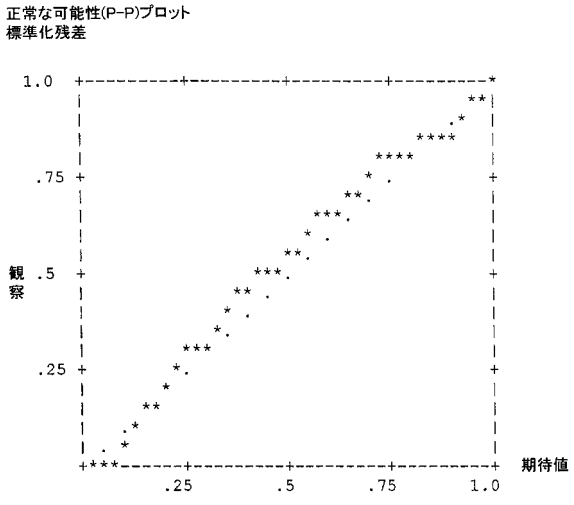


図11

【図１２】

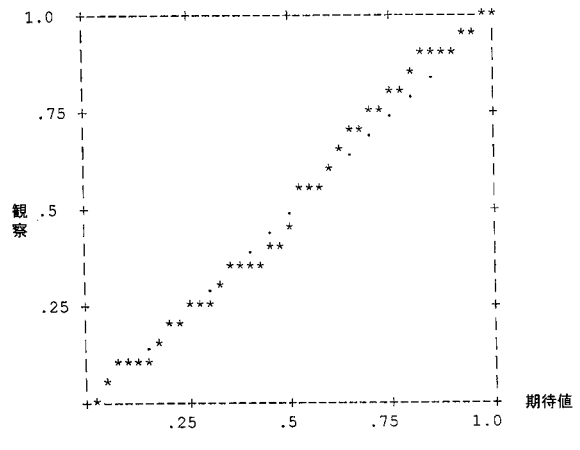


図12

【図１３】

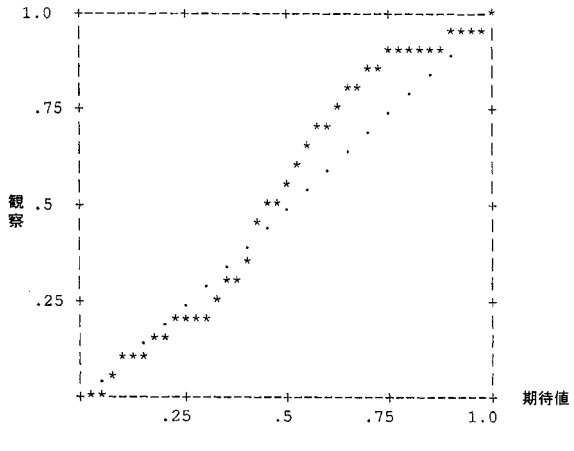
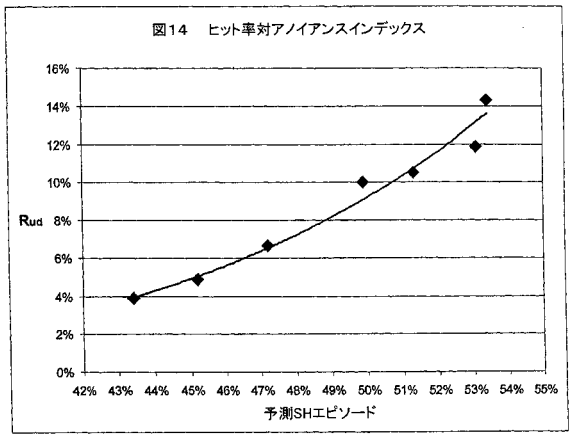
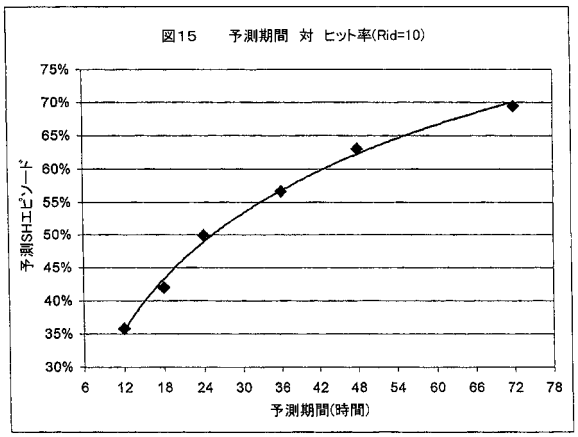


図13

【図１４】



【図１５】



【図１６】

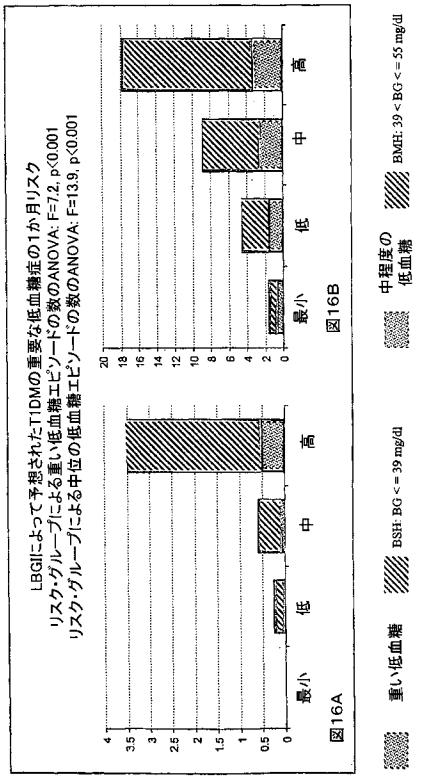


図16A　図16B

【図１７】

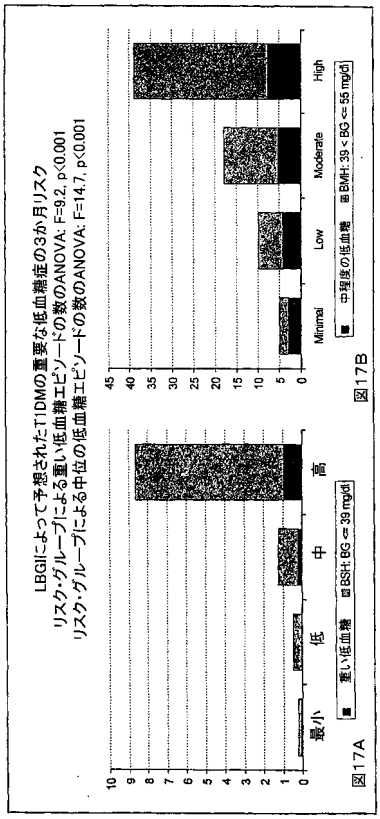


図17A　図17B

【図１８】

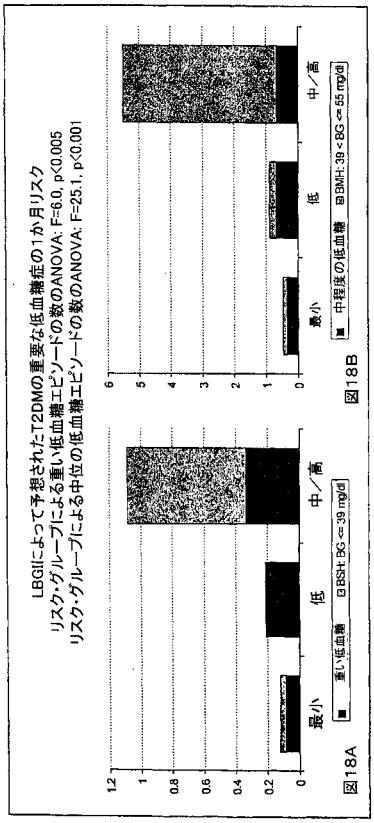


図18A　図18B

【図１９】

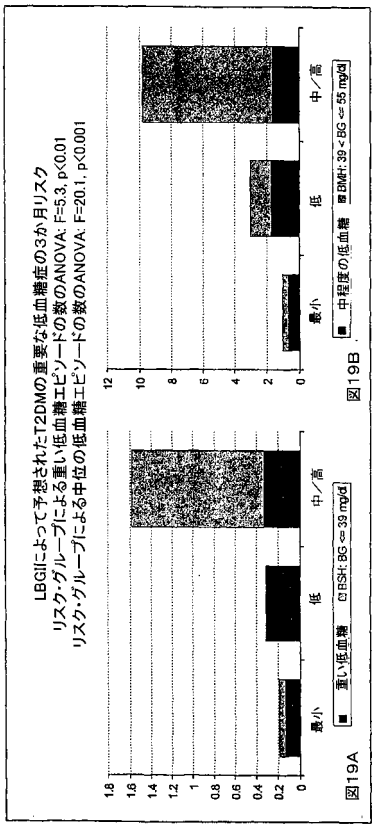


図19A　図19B

フロントページの続き

(74)代理人　100104581
弁理士　宮崎　伊章
(72)発明者　ボリス　ピー.　コヴァチェフ
アメリカ合衆国　２４５２１　ヴァージニア州　アムハースト、リッジ　ドライブ　１２１
(72)発明者　ダニエル　ジェイ.　コックス
アメリカ合衆国　２２９０１　ヴァージニア州　シャーロッツヴィル、キース　ヴァレー　ロード　１６０６

審査官　山村　祥子

(56)参考文献　特開平１０－３３２７０４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第０１／０７２２０８（WO，Ａ１）
特開平１１－２９６５９８（ＪＰ，Ａ）
特開２０００－１２６１３７（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－３２２７０４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
G01N　33/48-33/98
A61B　5/00
A61B　5/145
A61B　10/00