

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4987121号  
(P4987121)

(45) 発行日 平成24年7月25日(2012.7.25)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 M 1/36 (2006.01)

A 6 1 M 1/36 5 6 5

A 6 1 M 5/00 (2006.01)

A 6 1 M 5/00 3 2 7

請求項の数 23 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2010-506364 (P2010-506364)  
 (86) (22) 出願日 平成20年3月21日(2008.3.21)  
 (65) 公表番号 特表2010-524639 (P2010-524639A)  
 (43) 公表日 平成22年7月22日(2010.7.22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/057807  
 (87) 国際公開番号 W02008/134146  
 (87) 国際公開日 平成20年11月6日(2008.11.6)  
 審査請求日 平成21年12月10日(2009.12.10)  
 (31) 優先権主張番号 11/739,927  
 (32) 優先日 平成19年4月25日(2007.4.25)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 595038051  
 メドトロニック ミニメド インコーポレ  
 イテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ノー  
 スリッジ デボンシャイアー ストリート  
 18000  
 (74) 代理人 100075258  
 弁理士 吉田 研二  
 (74) 代理人 100096976  
 弁理士 石田 純  
 (72) 発明者 マストロトタロ ジョン ジェイ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア ロス  
 アンジェルズ オフィール ドライブ 1  
 1099 #402

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 閉ループ／半閉ループ治療修正システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療修正を提供するための注入システムであって、  
 測定された血糖値を取得するべく構成されたブドウ糖センサシステムと、  
 前記ブドウ糖センサシステムと機能的に接続され、かつ前記測定された血糖値と目標血  
 糖値を比較し、かつ前記測定された血糖値が前記目標血糖値と一致していない場合に治療施  
 与パラメータを調整するべく構成されたコントローラであって、それにおいて前記調整さ  
 れた治療施与パラメータが境界内となるように制限されるコントローラと、

前記コントローラと機能的に接続され、かつ前記調整された治療施与パラメータにおい  
 て治療を施与するべく構成された施与システムと、

を包含し、

前記コントローラが、前記治療を施与することに先行して前記調整された治療施与パラ  
 メータの受け入れを患者にプロンプトし、

前記コントローラが、前記調整された治療施与パラメータが前記境界を超える場合には  
 、前記調整された治療施与パラメータを患者に通知することによって安全動作を実行する  
 システム。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記治療施与パラメータが基礎レートであるシス  
 テム。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記コントローラが、血糖の履歴を再検討すること、および前記血糖の履歴に対して標準偏差分析を実行して前記測定された血糖値が前記血糖の履歴と比較的一致性があるか否かを確認することによって前記安全動作を実行するシステム。

【請求項 4】

請求項 3 に記載のシステムであって、前記コントローラが、前記調整された治療施与パラメータがインスリンの前記施与を増加させることになる場合に前記標準偏差分析を実行するシステム。

【請求項 5】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記調整された治療施与パラメータを前記患者に通知するためのアラームをさらに包含するシステム。

10

【請求項 6】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記コントローラが、前記調整された治療施与パラメータの受け入れを前記患者にプロンプトするシステム。

【請求項 7】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記コントローラが、血糖条片メータの読み取りを実行して前記測定された血糖値が正確であるか否かを確認することを患者にプロンプトすることによって前記安全動作を実行するシステム。

【請求項 8】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記コントローラが、前記調整された治療施与パラメータをログするシステム。

20

【請求項 9】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記境界が、プリセットされた基礎レートの上または下 25 % を構成するシステム。

【請求項 10】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記境界が、プリセットされた基礎レートの最大許容増加または減少を構成するシステム。

【請求項 11】

請求項 10 に記載のシステムであって、前記最大許容増加の絶対値が、前記最大許容減少の絶対値と等しくないシステム。

30

【請求項 12】

治療修正を提供するための注入システムであって、  
測定された血糖値を取得するための手段と、  
前記測定された血糖値と目標血糖値を比較するための手段と、  
前記測定された血糖値が前記目標血糖値と一致していない場合に治療施与パラメータを調整するための手段であって、それにおいて前記調整された治療施与パラメータが境界内となるように制限される手段と、

前記調整された治療施与パラメータにおいて治療を施与するための手段と、

前記治療を施与することに先行して、前記調整された治療施与パラメータの受け入れを患者にプロンプトする手段と、

40

前記調整された治療施与パラメータが前記境界を超える場合には安全動作を実行する手段であって、前記安全動作が、前記調整された治療施与パラメータを患者に通知することを包含する手段と、

を包含するシステム。

【請求項 13】

請求項 12 に記載のシステムであって、前記治療施与パラメータが基礎レートであるシステム。

【請求項 14】

請求項 12 に記載のシステムであって、前記安全動作が、  
血糖の履歴を再検討することと、

50

前記血糖の履歴に対して標準偏差分析を実行して、前記測定された血糖値が前記血糖の履歴と比較的一致性があるか否かを確認することと、  
を包含するシステム。

【請求項 15】

請求項 14 に記載のシステムであって、前記調整された治療施与パラメータがインスリンの前記施与を増加させることになる場合に前記標準偏差分析が実行されるシステム。

【請求項 16】

請求項 12 に記載のシステムであって、アラームとともに前記調整された治療施与パラメータが前記患者に通知されるシステム。

【請求項 17】

請求項 12 に記載のシステムであって、前記調整された治療施与パラメータの受け入れを前記患者にプロンプトする手段をさらに包含するシステム。

【請求項 18】

請求項 12 に記載のシステムであって、前記安全動作が、血糖条片メータの読み取りを実行して前記測定された血糖値が正確であるか否かを確認することを患者にプロンプトすることを包含するシステム。

【請求項 19】

請求項 12 に記載のシステムであって、前記調整された治療施与パラメータをログする手段をさらに包含するシステム。

【請求項 20】

請求項 12 に記載のシステムであって、前記測定された血糖値が、ブドウ糖センサシステムによって取得されるシステム。

【請求項 21】

請求項 12 に記載のシステムであって、前記境界が、プリセットされた基礎レートの上または下 25 % を構成するシステム。

【請求項 22】

請求項 12 に記載のシステムであって、前記境界が、プリセットされた基礎レートの最大許容増加または減少を構成するシステム。

【請求項 23】

請求項 22 に記載のシステムであって、前記最大許容増加の絶対値が、前記最大許容減少の絶対値と等しくないシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、閉ループまたは半閉ループ応用における注入システムに関し、より詳細には、薬物の過剰 / 過少施与 (over / under delivery) に対処するためのシステムに関する。

【背景技術】

【0002】

真性糖尿病は、内分泌疾患のうちでももっとも一般的であり、かつ適応性に欠けるインスリン作用によって特徴付けられる。真性糖尿病は、1型糖尿病および2型糖尿病として知られる2つの主要な異型を有する。後者はまたDM / II (2型糖尿病を表す英語「diabetes mellitus type 2」の略語)、成人発症型糖尿病、成人期発症型糖尿病、またはNIDDM (インスリン非依存性糖尿病を表す英語「non-insulin dependent diabetes mellitus」の略語)とも呼ばれる。

【0003】

長年にわたり、体液の標本を取得することによって身体特性が決定されてきた。たとえば、糖尿病患者は、しばしば血糖レベルを検査する。伝統的な血糖の決定は、ランセットを用いて少量の血液標本を引き出す指先穿刺方法が使用されている。これらのシステムは

10

20

30

40

50

、離散的な点のデータを提供するべく設計されているが、検査時々の間における特性の中の変動を露呈させる連続データを提供しない。これらの離散的な測定は、患者に、その時点における自分自身の血糖値の状態を知らせることができる。したがって、患者は、自分自身の現在の血糖の示度 (reading) を下げる『正しい』量のインスリンを投与する十分な情報を得る。しかしながら、これらの離散的な示度は、血糖値に基づいてインスリンを投与する任意タイプの自動または半自動システムに十分な情報を提供することができない。

#### 【0004】

近年、患者の血液または間質液内の特定の作用物質または構成成分を検出するため、および/または定量化するための多様な移植可能な電気化学センサが開発された。たとえば、糖尿病患者の血糖レベルの指標の取得に使用するためのブドウ糖センサが開発されている。これらのブドウ糖センサは、血糖モニタに（有線または無線で）接続され、3～5日といった時間期間にわたって連続的なブドウ糖示度を提供することが可能である。その種の示度は、一般に患者へのインスリンの規則的な投与を含む治療レジメンの監視および/または調整に有用である。

#### 【0005】

このように血糖の示度は、特許文献1、特許文献2、および特許文献3の中で包括的に述べられているとおり、半自動化された外部型の薬物注入ポンプを用いて、または特許文献4の中で包括的に述べられているとおり、自動化された移植可能な薬物注入ポンプを用いて医学療法を向上させるが、これらの文献は、参照によりこれに援用される。典型的な薄膜センサは、参照によりこれに援用される同一譲受人の特許文献5、特許文献6、特許文献7、および特許文献8の中で述べられている。併せて、特許文献9も参照されたい。加えて、連続ブドウ糖データを提供する特性ブドウ糖モニタが、参照によりその全体がこれに援用される『テレメータード・キャラクターリスティック・モニタ・システム・アンド・メソッド・オブ・ユージング・ザ・セーム (Telemetered Characteristic Monitor System and Method of Using the Same)』と題されて2005年12月30日に出願された同一譲受人の米国特許出願第11/322,568号の中で述べられている。そのほかにも、参照によりその全体がこれに援用される『システム・フォア・プロバイディング・ブラッド・グルコース・メジャメント・トゥ・アン・インフュージョン・デバイス (System for Providing Blood Glucose Measurements to an Infusion Device)』と題されて2004年10月14日に出願された同一譲受人の米国特許出願第10/867,529号の中にセンサデータを受信する注入ポンプが述べられている。

#### 【0006】

センサテクノロジーの向上に伴って、センサ値を使用して、閉ループまたは半閉ループシステムにおいてインスリン等の薬剤および薬物の注入をコントロールすることが強く望まれている。特に、糖尿病のための閉ループシステムは、患者に取り付けられるブドウ糖センサおよびインスリン注入ポンプを必然的に伴い、それにおいてはインスリンの施与が、センサのブドウ糖値示度に基づいて注入ポンプのコントローラによって自動的に管理される。半閉システムは、通常、患者の介入段階を含み、それにおいては注入ポンプのコントローラによって計算されたとおりの注入されるべきインスリンの量が、施与される前に患者の受け入れを必要とする。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0007】

【特許文献1】米国特許第4,562,751号明細書

【特許文献2】米国特許第4,678,408号明細書

【特許文献3】米国特許第4,685,903号明細書

【特許文献4】米国特許第4,573,994号明細書

10

20

30

40

50

【特許文献5】米国特許第5,390,671号明細書

【特許文献6】米国特許第5,391,250号明細書

【特許文献7】米国特許第5,482,473号明細書

【特許文献8】米国特許第5,586,553号明細書

【特許文献9】米国特許第5,299,571号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、薬物の過剰施与および/または過少施与の結果を考えると、さらに役立つ、過剰施与および/または過少施与に対処するための防護策を確立する閉ループ/半閉ループシステムが開発されなければならない。したがって、患者に注入される薬物の最大の増加または減少に境界を設定するシステムが必要とされる。

10

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の実施態様に従って、知的な治療修正を提供するための閉ループ/半閉ループ注入システムおよび方法が述べられる。本発明の実施態様は、測定された血糖値を取得することと、測定された血糖値と目標血糖値を比較することを含む。好ましい実施態様においては、方法が、測定された血糖値が目標血糖値と一致していない場合に治療施与パラメータ ( a t h e r a p y d e l i v e r y p a r a m e t e r ) を調整するが、それにおいては調整された治療施与パラメータが境界 ( b o u n d a r y ) 内に制限される。その後、調整された治療施与パラメータにおいて治療 ( t h e r a p y ) が施与 ( d e l i v e r ) される。

20

【0010】

好ましくは方法が、調整された治療施与パラメータが境界を超える場合に安全動作を実行することをさらに包含する。好ましくは治療施与パラメータが基礎レート ( b a s a l r a t e ) である。

【0011】

本発明の1つの態様においては、安全動作が、血糖の履歴を再検討することと、血糖の履歴に対して標準偏差分析を実行し、測定された血糖値が血糖の履歴と比較的一致性があるか否かを確認することを包含する。1つの実施態様においては、調整された治療施与パラメータがインスリンの施与を増加させることになる場合に標準偏差分析が実行される。

30

【0012】

本発明の別の態様においては、安全動作が、患者に調整された治療施与パラメータを通知することを包含する。1つの実施態様においては、アラームとともに調整された治療施与パラメータが患者に通知される。別の実施態様においては、方法が、調整された治療施与パラメータの受け入れを患者にプロンプトする ( p r o m p t : 促す、指示する ) ことをさらに包含する。

【0013】

本発明の追加の態様においては、安全動作が、患者に血糖条片メータ ( a b l o o d g l u c o s e s t r i p m e t e r ) の読み取りを実行して測定された血糖値が正確であるか否かを確認することをプロンプトすることを包含する。

40

【0014】

好ましくは、方法が、調整された治療施与パラメータをログ ( l o g ) することをさらに包含する。好ましくは、測定された血糖値がブドウ糖センサシステムによって取得される。

【0015】

1つの実施態様においては、境界が、プリセット ( p r e s e t ) された基礎レートの上または下25%を構成する。別の実施態様においては、境界が、プリセットされた基礎レートの最大許容増加 ( m a x i m u m a l l o w e d i n c r e a s e ) または減少 ( d e c r e a s e ) を構成する。代替実施態様においては、最大許容増加の絶対値が

50

最大許容減少の絶対値と等しくない。

【0016】

本発明の別の実施態様によれば、システムが、測定された血糖値を取得するべく構成されたブドウ糖センサシステムと、当該ブドウ糖センサシステムと機能的に接続されたコントローラを包含する。好ましい実施態様においては、コントローラが、測定された血糖値と目標血糖値を比較し、測定された血糖値が目標血糖値と一致していない場合に治療施与パラメータを調整するべく構成されるが、それにおいて調整された治療施与パラメータは、境界内となるように制限され、調整された治療施与パラメータと境界を比較して、調整された治療施与パラメータが境界を超える場合には安全動作を実行する。

【0017】

好ましくは、システムが、コントローラと機能的に接続され、かつ調整された治療施与パラメータにおいて治療を施与するべく構成された施与システムをさらに包含する。好ましくは治療施与パラメータが基礎レートである。

【0018】

本発明の1つの態様においては、コントローラが、血糖の履歴を再検討すること、および血糖の履歴に対して標準偏差分析を実行して、測定された血糖値が血糖の履歴と比較的一致性があるか否かを確認することによって安全動作を実行する。1つの実施態様においては、コントローラが、調整された治療施与パラメータがインスリンの施与を増加させることになる場合に標準偏差分析を実行する。

【0019】

本発明の別の態様においては、コントローラが、患者に調整された治療施与パラメータを通知することによって安全動作を実行する。1つの実施態様においては、システムが、調整された治療施与パラメータを患者に通知するためのアラームをさらに包含する。別の実施態様においては、コントローラが、調整された治療施与パラメータの受け入れを患者にプロンプトする。

【0020】

本発明の追加の態様においては、コントローラが、血糖条片メータの読み取りを実行して、測定された血糖値が正確であるか否かを確認することを患者にプロンプトすることによって安全動作を実行する。

【0021】

好ましくは、コントローラが調整された治療施与パラメータをログする。

【0022】

1つの実施態様においては、境界が、プリセットされた基礎レートの上または下25%を構成する。別の実施態様においては、境界が、プリセットされた基礎レートの最大許容増加または減少を構成する。代替実施態様においては、最大許容増加の絶対値が最大許容減少の絶対値と等しくない。

【0023】

本発明の別の実施態様によれば、システムが、測定された血糖値を取得するための手段と、測定された血糖値と目標血糖値を比較するための手段を包含する。またシステムは、測定された血糖値が目標血糖値と一致していない場合に治療施与パラメータを調整するための手段も包含し、それにおいては調整された治療施与パラメータが境界内に制限される。システムは、調整された治療施与パラメータにおいて治療を施与するための手段をさらに包含する。

【0024】

本発明のこのほかの特徴および利点は、例として本発明の実施態様の多様な特徴を図解した添付図面とともに考察される以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

【0025】

本発明の実施態様の詳細な説明は、添付図面を参照して行われるが、それにおいて類似の番号がいくつかの図内の対応する部分を示す。

【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 2 6 】

【図 1】本発明の実施態様に従った閉ループブドウ糖コントロールシステムのブロック図である。

【図 2】本発明の実施態様に従った身体上に配置される閉ループシステムの正面図である。

【図 3 ( a )】本発明の実施態様における使用のためのブドウ糖センサシステムの斜視図である。

【図 3 ( b )】図 3 ( a ) のブドウ糖センサシステムの横断面図である。

【図 3 ( c )】本発明の実施態様における使用のための図 3 ( a ) のブドウ糖センサシステムのセンサセットの斜視図である。

【図 3 ( d )】図 3 ( c ) のセンサセットの横断面図である。

【図 4】図 3 ( d ) のセンサの検知端部の断面図である。

【図 5】皮下センサ挿入セットおよび遠隔測定される特性監視送信機デバイスの、特性監視システムに関して合体されたときの好ましい実施態様を図解した斜視図である。

【図 6】分離時の皮下センサ挿入セットおよび遠隔測定特性監視送信機デバイスの上面図である。

【図 7】本発明の実施態様における使用のための、リザーバドアが開位置にある注入デバイスの上面図である。

【図 8】本発明の実施態様における使用のための、挿入針が抜かれた注入セットの側面図である。

【図 9 ( a )】本発明の実施態様に従った閉ループブドウ糖コントロールシステムのブロック図である。

【図 9 ( b )】本発明の実施態様に従った閉ループブドウ糖コントロールシステムのブロック図である。

【図 1 0】本発明の実施態様に従った自動血液引き出しおよび戻しのブロック図である。

【図 1 1】本発明の実施態様に従った 3 時間の区間に分割された基礎レートプロファイルの例を示したグラフである。

【図 1 2】本発明の実施態様に従った閉ループ / 半閉ループ注入システムにおける治療修正のための方法を図解したフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 2 7 】

図解目的のための図面内に示されているとおり、本発明は、ユーザの身体内への液体注入のレートを、身体から取得した分析物濃度測定値からのフィードバックに基づいて調整するための閉ループ / 半閉ループ注入システムの中で具体化される。特定の実施態様においては、本発明が、ユーザの身体内へのインスリン注入のレートを、身体から取得したブドウ糖濃度測定値に基づいて調整するためのコントロールシステムの中で具体化される。

## 【 0 0 2 8 】

システムは、膵臓のベータ細胞 (  $\beta$  細胞 ) をモデリングするべく好適に設計される。言い替えると、システムは、完全に機能する人間の  $\beta$  細胞によって身体内の血糖濃度における変化に対する応答時に作り出されるであろうところのものと類似の濃度プロファイルでインスリンをユーザの身体内に放出するべく注入デバイスをコントロールする。

## 【 0 0 2 9 】

したがって、システムは、血糖レベルに対する身体の自然なインスリン応答をシミュレーションし、かつインスリンを効率的に利用するだけでなく、インスリンが代謝性および分裂促進性両方の効果を有することから、そのほかの身体的機能も担う。しかしながら、使用されるアルゴリズムは、 $\beta$  細胞を厳密にモデリングしなければならない。アルゴリズムが、どの程度のインスリンが施与されるかとは無関係に身体内におけるブドウ糖の暴走を最小化するべく設計されることから、アルゴリズムは、過剰な肥満、高血圧症、およびアテローム性動脈硬化症を引き起こすおそれがある。

## 【 0 0 3 0 】

本発明の好ましい実施態様においては、システムが、体内のインスリン分泌パターンをエミュレートし、かつこのパターンを正常で健康な個人によって経験される体内の $\beta$ 細胞適応と無矛盾に調整するべく意図される。広範多様なインスリン感受性( $S_i$ )を伴う正常耐糖能( $NGT$ )の被検者における体内の $\beta$ 細胞応答が、ブドウ糖恒常性の維持のための最適インスリン応答である。

【0031】

当該本発明の好ましい実施態様は、図1に示されるとおり、ブドウ糖センサシステム10、コントローラ12、およびインスリン施与システム14を含む。ブドウ糖センサシステム10は、身体20内の血糖レベル18を表すセンサ信号16を生成し、当該センサ信号16をコントローラ12に提供する。コントローラ12は、センサ信号16を受信して  
10 コマンド22を生成し、それがインスリン施与システム14に伝えられる。インスリン施与システム14はコマンド22を受信し、当該コマンド22に応答して身体20にインスリン24を注入する。代替半閉ループ実施態様においては、インスリン施与システム14がインスリンを注入する前に、ユーザによってコマンド22が確認されなければならないことになる。

【0032】

概して言えば、ブドウ糖センサシステム10は、ブドウ糖センサ、センサに電力を提供し、かつセンサ信号16を生成するセンサ電気構成要素、センサ信号16をコントローラ12に伝えるセンサ通信システム、および電気構成要素およびセンサ通信システムのためのセンサシステムハウジングを含む。  
20

【0033】

通常、コントローラ12は、センサ信号16に基づいてインスリン施与システム14のためのコマンドを生成するコントローラ電気構成要素およびソフトウェア、およびセンサ信号16を受信し、かつインスリン施与システム14にコマンドを伝えるコントローラ通信システムを含む。

【0034】

インスリン施与システム14は、身体20にインスリン24を注入する注入デバイスおよび注入管を好適に含む。たとえば、注入デバイスは、コマンド22に従って注入モータを作動する注入電気構成要素、コントローラ12からコマンド22を受信する注入通信システム、および注入デバイスを保持する注入デバイスハウジングを含む。  
30

【0035】

好ましい実施態様においては、コントローラ12が注入デバイスハウジング内に収容され、注入通信システムが、コントローラ12から注入デバイスにコマンド22を伝える電気トレースまたはワイヤになる。代替実施態様においては、コントローラ12がセンサシステムハウジング内に収容され、センサ通信システムが、センサ電気構成要素からコントローラ電気構成要素にセンサ信号16を伝える電気トレースまたはワイヤになる。ほかの代替実施態様においては、コントローラ12がそれ独自のハウジングを有するか、または追加のデバイス内に含められる。別の代替実施態様においては、コントローラが注入デバイスとともに配置され、かつセンサシステムがすべて1つのハウジング内に入る。さらに別の代替実施態様においては、センサ、コントローラ、および/または注入通信システム  
40 が、ケーブル、ワイヤ、光ファイバライン、RF、IR、または超音波送信機および受信機、またはこれらの類を電気トレースに代えて利用することがある。

【0036】

図2は、本発明の実施態様に従った身体上に配置される閉ループシステムの正面図である。図2を参照すると、閉ループシステムは、センサ26、センサセット28、遠隔測定特性監視送信機30、センサケーブル32、注入ポンプ34、注入管36、および注入セット38を含み、すべてユーザの身体20上に装着される。図3(a)および3(b)を参照すると、遠隔測定特性監視送信機30は、送信機ハウジング31を含み、それがプリント回路基板33、バッテリー35、アンテナ(図示せず)、およびセンサケーブルコネクタ(図示せず)を支持する。図3(b)、3(d)、および4を参照すると、センサ26  
50

の検知端部 40 は、露出された電極 42 を有し、ユーザの身体 20 の皮膚 46 を通して皮下組織 44 内に挿入される。これらの電極 42 は、皮下組織 44 全体を通じて存在する間質液 (ISF) に接触する。図 3 (b) および 3 (d) を参照すると、センサ 26 は、ユーザの皮膚 46 に接着固定されるセンサセット 28 によって適正位置に保持される。センサセット 28 は、センサケーブル 32 の第 1 の端部 29 を接続するセンサ 26 のコネクタ端部 27 を提供する。センサケーブル 32 の第 2 の端部 37 は、送信機ハウジング 31 に接続される。送信機ハウジング 31 内に含まれるバッテリー 35 は、センサ 26 およびプリント回路基板 33 上の電気構成要素 39 のための電力を提供する。電気構成要素 39 は、センサ信号 16 をサンプリングし、かつメモリ内にデジタルセンサ値 (Dsig) をストアし、その後、周期的に、デジタルセンサ値 Dsig をメモリから注入デバイス内に含められているコントローラ 12 に送信する。

10

#### 【0037】

図 3 (a) ~ 3 (d) に示されているとおり、遠隔測定特性監視送信機 30 は、センサケーブル 32 によってセンサセット 28 と結合される。代替実施態様においては、ケーブル 32 が省略され、かつ遠隔測定特性監視送信機 30 がセンサセット 28 のコネクタ部分 27 に対する直接接続のための適切なコネクタを含むことができるか、またはセンサセット 28 が異なる部位に位置決めされたコネクタ部分 27 を有するべく修正されることがある。

#### 【0038】

たとえば図 5 および 6 は、可能な代替実施態様を示しており、それにおいては特性監視送信機 500 およびセンサセット 510 を、特性監視送信機 500 が図 6 に示されるとおりにセンサセット 510 から取り外し可能となるように特性監視送信機 500 とセンサセット 510 の間の横並びの直接接続を可能にするべく修正することができる。別の可能性のある実施態様 (図示せず) は、センサセット 510 の上面を修正して、センサセット 510 の上への遠隔測定特性監視送信機 500 の設置を容易にすることが可能である。

20

#### 【0039】

図 7 は、本発明の実施態様において使用するための、リザーバドアが開位置にある注入デバイスの上面図である。図 1 および 7 を参照すると、コントローラ 12 が、デジタルセンサ値 Dsig を処理して注入ポンプ 34 のためのコマンド 22 を生成する。好ましくは、注入デバイス 34 がコマンド 22 に応答してプランジャ 48 を作動し、それが注入デバイス 34 の内側に配置されているリザーバ 50 から外にインスリン 24 を押し出す。特定の実施態様においては、リザーバ 50 のコネクタチップ 54 が注入デバイスハウジング 52 を通って延び、かつ注入管 36 の第 1 の端部 51 がコネクタチップ 54 に取り付けられる。注入管 36 の第 2 の端部 53 は、注入セット 38 に接続される。図 2、7、および 8 を参照すると、インスリン 24 が、注入管 36 を通じて注入セット 38 の中に、および身体 20 の中に押し出される。注入セット 38 は、ユーザの皮膚 46 に接着取り付けされる。注入セット 38 の一部として、カニュレ (cannula) 56 が皮膚 46 を通って延び、皮下組織 44 内で終端しており、リザーバ 50 とユーザの身体 20 の皮下組織 44 の間における流体の連通を完成する。

30

#### 【0040】

代替実施態様においては、閉ループ / 半閉ループシステムを病院ベースのブドウ糖管理システムの一部とすることが可能である。集中治療間におけるインスリン治療が劇的な創傷の治癒の向上、血流感染症、腎不全、および多発神経障害の死亡率の低減を示していることを考慮すると、被検者が以前に糖尿病を持っていたか否かとは無関係に、集中治療における患者の血糖レベルをコントロールするべく、本発明をこの病院セッティングの中で使用することができる。

40

#### 【0041】

これらの代替実施態様においては、通常、患者が集中治療セッティング (たとえば、ICU) にある間に患者の腕に IV フックアップが移植されることから、閉ループブドウ糖コントロールを設定して既存の IV 接続を外す (piggy-backs off) こと

50

ができる。したがって、病院ベースのシステムにおいては、I V 液の迅速な施与の目的のために患者の脈管系に直接接続される静脈内 (I V) カテーテルを使用して血液採取および脈管内の空間への物質 (たとえば、インスリン、抗凝血剤) の直接注入を容易にすることも可能である。さらにまた、I V ラインを通じてブドウ糖センサを挿入し、血流からリアル - タイムのブドウ糖レベルを得ることもできる。

#### 【0042】

したがって、病院ベースのシステムのタイプに応じて、代替実施態様が、好ましい実施態様の中で述べられているところのセンサ26、センサセット28、遠隔測定特性監視送信機30、センサケーブル32、注入管36、および注入セット38といった記述されているシステム構成要素を必ずしも必要としないことになる。それに代えて、参照によりその全体がこれに援用される『マルチ - ルーメン・カテーテル (Multi-lumen Catheter)』と題されて2002年12月30日に出願された出願番号第10/331,949号の特許出願の中で述べられているところの標準血糖計または脈管ブドウ糖センサを使用して血糖値を注入ポンプコントロールに提供することが可能であり、かつ既存のI V 接続を使用して患者にインスリンを投与することが可能である。

#### 【0043】

病院ベースのシステムの中のデバイスの多くの組み合わせが、本発明の閉ループコントローラとともに使用可能であると認識することが重要である。図9(a)および9(b)に、その種の組み合わせの例を図解する。特に図9(a)は、皮下センサシステムを図解している。図9(b)は、以下に述べるコントローラに従ってI V インスリン注入を計算するために、一定間隔 (好ましくは5 ~ 20分) で自動的に血液を引き出し、ブドウ糖濃度について分析し、より頻繁な間隔に血糖値を補外し (好ましくは1分)、かつ補外済みの信号を使用することが可能な自動血糖 / 静脈内インスリン注入システムを図解している。

#### 【0044】

修正された自動血糖 / 静脈内インスリン注入システムは、皮下センサシステムとともに必要となる皮下センサの補償および皮下インスリンの補償の必要性を排除する (皮下センサシステムに内在する遅延問題を論ずるときに後述する)。血液の自動引き出し、およびその後続くブドウ糖の決定は、既存のテクノロジー (たとえば、VIAまたはバイオステーター (Biostat) 等の血糖分析器) を用いて、または図10に述べられているシステムによって達成することが可能である。

#### 【0045】

図10は、本発明の実施態様に従った自動血液引き出しおよび戻しのブロック図である。図10のシステムは、蠕動ポンプ420を使用して、電流測定系センサ410 (センサ26に使用されているものと同じテクノロジー) を横断して血液を引き出し、その後その血液を、リザーバ400から追加されるフラッシュ (0.5 ~ 1.0 ml) とともに戻す。フラッシュは、生理食塩水、ヘパリン、ブドウ糖溶液、および / またはこれらの類の任意の組成からなるとすることができる。

#### 【0046】

血液標本が1分より長い、20分より短い間隔で取得される場合には、血糖の決定を、詳細を後述するとおりコントローラのロジックに働く現在 (n) および直前 (n - 1) の値に基づく補外を用いて分毎ベースで補外できる。20分より長い間隔において取得された血液標本については、補外のためにゼロ次保持が使用されることになる。これらの血糖値を基礎とし、注入デバイスは、より詳細を後述する閉ループコントローラに基づいてインスリンを投与することができる。

#### 【0047】

システムに対するほかの修正においては、マニュアルの血糖 / 静脈内インスリン注入システムを使用することが可能であり、それにおいては標準血糖計 (たとえば、YSI、ベックマン (Beckman) 等) からの血糖値の頻繁なマニュアル入力が、より頻繁な間隔 (好ましくは1分) で補外され、I V インスリン注入を計算するための代用信号を作り

10

20

30

40

50

出す。代替としてセンサ血糖 / 静脈内インスリン注入システムは、頻繁な血糖決定のために連続ブドウ糖センサ（たとえば、脈管、皮下等）を使用することができる。さらにまた、以下に述べるコントローラに従って、以前の例のうちのいずれにおいても、インスリン注入を静脈内ではなく皮下投与することが可能である。

【 0 0 4 8 】

さらに別の代替実施態様においては、ユーザのニーズに合わせるべく、システム構成要素がより少ない、またはより多くの数のデバイスで組み合わせられることがあり、かつ / またはそれぞれのデバイスの機能が異なって割り付けられることがある。

【 0 0 4 9 】

上で述べた好ましい実施態様におけるような閉ループ / 半閉ループシステムのためのハードウェアが構成された後は、人間の身体へのハードウェアの影響がコントローラによって決定される。好ましい実施態様においては、コントローラ 1 2 が膵臓のベータ細胞（ $\beta$ 細胞）をモデリングするべく設計される。

【 0 0 5 0 】

言い替えると、コントローラ 1 2 は、注入デバイス 3 4 に、身体 2 0 内の血糖濃度に応答する完全に機能する人間の  $\beta$  細胞によって引き起こされるであろうところのものと類似の濃度プロファイルに従う血中のインスリン濃度を生じさせるレートにおいて身体 2 0 内にインスリン 2 4 を放出することを命令する。このようにコントローラ 1 2 は、体内インスリン分泌パターンをエミュレートし、体内の  $\beta$  細胞適応と矛盾なくこのパターンを調整するべく意図されている。

【 0 0 5 1 】

広範多様なインスリン感受性（ $S_i$ ）を伴う正常耐糖能（NGT）の被検者における体内の  $\beta$  細胞応答が、ブドウ糖恒常性の維持のための最適インスリン応答である。 $\beta$  細胞の二相性インスリン応答は、比例プラス積分プラス微分（PID）コントローラの構成要素を多様なフィルタとともに使用してモデリングすることが可能である。 $\beta$  細胞をエミュレートするPIDコントローラの記述は、参照によりその全体がこれに援用される同一譲受人の米国特許第 6, 5 5 8, 3 5 1 号の中に見つけることができる。

【 0 0 5 2 】

代替実施態様においては、コントローラを単純に、個人のインスリン感受性 / 炭水化物比、目標血糖レベル、摂取されるべき炭水化物の量、およびセンサによって供給される現在の血糖レベルに基づいて注入されるべきインスリンの量を計算する注入ポンプ内のコントローラとすることができる。その種のコントローラの例は、参照によりその全体がこれに援用される『エクスターナル・インフュージョン・デバイス・ウィズ・リモート・プログラミング、ボラス・エスティメータ・アンド / オア・バイブレーション・アラーム・ケイパビリティズ（External Infusion Device with Remote Programming, Bolus Estimator and / or Vibration Alarm Capabilities）』と題された同一譲受人の米国特許第 6, 5 5 4, 7 9 8 号の中で述べられている。追加の実施態様においては、コントローラを単純に、センサまたはメータから血糖値の追加の入力を得る注入ポンプのコントローラとすることができ、それにおいてコントローラは、インスリン感受性または炭水化物比または摂取される炭水化物等の追加の要因に頼ることなく、現在のブドウ糖値（または、予測ブドウ糖値）だけに頼る。たとえば、炭水化物の摂取がまったく期待されない終夜閉ループ応用のためにだけシステムを使用することができる。それに代えて、低血糖症の即時リスクが高血糖症よりはるかに高いことから、主要な焦点を単純に睡眠時間中の低血糖性の暴走の防止とすることができる。低血糖症は、15 または 30 分以内に人を死に至らしむ可能性があるが、高血糖症の深刻な効果が明らかになり、かつ問題を引き起こすまでには数時間ある。その種の応用においては、注入ポンプ内のコントローラが、単純に基礎レートを下げるか、または基礎レートを完全に遮断して血糖レベルが危険レベルに落ちることを防止することができる。他方、コントローラが、施与すべき追加のインスリンの量の決定においてインスリン感受性ファクタおよび現在の血糖値だけを

単純に使用し、基礎レートを増加することによって高血糖性の暴走のための補正を行うことも可能である。

【 0 0 5 3 】

さらに別の実施態様においては、システムを閉ループ / 開ループシステムの組み合わせとすることができる。たとえば、注入ポンプのコントローラを、食事時間（すなわち、食塊の注入）または補正ボラス（*correction bolus*）中は開ループ状態に入るべくプログラムすることが可能であり、それにおいてはユーザがボラス内に与えられるインスリンの量をコントロールすることになる。しかしながらコントローラは、食事または補正ボラスから取り込まれるインスリンが些細になるとき（たとえば、2時間）、システムをデフォルトの閉ループ / 半閉ループシステムに戻す。

10

【 0 0 5 4 】

本システムとともに使用されるコントローラとは無関係に、インスリンの施与のための閉ループ / 半閉ループアルゴリズムは、ポンプ施与メカニズムを通じて投与する最適インスリン用量を決定するコントロールアルゴリズムの駆動を連続または周期的なブドウ糖センサに頼る。したがって、センサの信頼性および故障検出および取り扱いは、その種の応用の信頼性および安全性に決定的である。

【 0 0 5 5 】

したがって、センサ信号の忠実度を評価し、かつセンサの故障の検出に続いて適切な動作を起動できる評価メカニズムを有することが望ましい。故障が検出された場合には、センサ交換の要求が起動され、インスリン施与の一時的な停止またはコントロールが設定済み基礎パターンを伴う固定動作モードに切り替わる必要がある。

20

【 0 0 5 6 】

センサ値が信頼できるか否かを識別する1つの方法は、センサの状態についての情報を提供できる、当該センサによるほかの信号（電圧示度、インピーダンス等）の測定に関する。正確なセンサ示度を保証する別の方法は、いくつかのセンサが互いのチェックに使用されるように単一センサ部位に配置される二重または三重の検知システムの使用である。この場合にシステムは、センサが互いに一致している限り、閉ループモードを継続する。さらにまた、同一の形で、または同時にそれぞれのセンサが故障する尤度は小さい。

【 0 0 5 7 】

センサ値が信頼できるか否かを識別するための追加の方法は、冗長センサの検知方法および / またはセンサの位置が互いに異なるセンサの冗長使用に関係する。たとえば1つの実施態様においては、異なる部位に配置される2つの皮下センサが、センサの位置または干渉に起因する共通の効果についての電位が無視できることを保証する。

30

【 0 0 5 8 】

しかしながら代替部位が、測定部位における皮膚の温度または圧力の変動に起因するとし得る異なる生理学的遅延を生ずることがある。たとえば、睡眠の姿勢に起因して部位の1つに追加の圧力が印加されるとき、示度が変化することがある。さらにまた、同一の示度を呈するべき2つのまったく同じセンサが、異なる時間遅れ、感度、およびオフセットを呈する可能性があり、それが混乱する信号を導く。

【 0 0 5 9 】

40

したがって、追加の実施態様においては、たとえば皮下組織内に1つのセンサ、および血液中に1というように異なるテクノロジーを使用するセンサが異なる体液内に配置される。したがって、前述の説明で多様なタイプの電気 - 酵素センサを述べたが、システムは、化学ベース、光ベース、またはこれらの類といった別のタイプのセンサを使用することになる。

【 0 0 6 0 】

たとえば、ほかのタイプのセンサは、次の参考文献の中で述べられている。すなわち、バン・アントワープ（*Van Antwerp*）ほかの『ミニマリィ・インベイシブ・ケミカリー・アンプリファイド・オプティカル・グルコース・センサ（*Minimally Invasive Chemically Amplified Optical G*

50

lucose Sensor)』と題する米国仮特許出願第60/007,515号、2000年1月4日にバン・アントワープ(Van Antwerp)ほかに対して発行された『ディテクション・オブ・バイオロジカル・モレキュルズ・ユージング・ケミカル・アンプリフィケーション(Detection of Biological Molecules Using Chemical Amplification)』と題する米国特許第6,011,984号、および2004年7月20日にウォルシュ(Walsh)ほかに対して発行された『ロング・ウェーブ・フルオロフォー・センサ・コンパウンズ・アンド・アザー・フルオレセント・センサ・コンパウンズ・イン・ポリマーズ(Long Wave Fluorophore Sensor Compounds and Other Fluorescent Sensor Compounds in Polymers)』と題する米国特許第6,766,183号であり、これらすべては、参照によりこれに援用される。このほか、1997年5月13日にラオ(Rao)ほかに対して発行された『メソッド・アンド・アパレイタス・トゥ・パフォーム・トランス・キューテニアス・アナライト・モニタリング(Method and Apparatus to Perform Trans-cutaneous Analyte Monitoring)』と題する米国特許第5,628,310号、1994年8月30日にチック(Chick)ほかに対して発行された『メソッド・アンド・デバイス・フォア・ディテクティング・アンド・クオンティファイイング・グルコース・イン・ボディ・フルーズ(Method and Device for Detecting and Quantifying Glucose in body Fluids)』と題する米国特許第5,342,789号、および1993年9月21日にラコウィッツ(Lakowicz)ほかに対して発行された『デタミネーション・アンド・クオンティフィケーション・オブ・サッカライズ・バイ・ルミネセント・ライフタイムズ・アンド・エナジー・トランスファ(Determination and Quantification of Saccharides by Luminescent Lifetimes and Energy Transfer)』と題する米国特許第5,246,867号の中に開示されているもの等の、ドナー・アクセプタ蛍光発光テクニックを使用する化合物を使用してもよく、これらすべては参照によってここに援用される。したがって、2つの異なる部位における2つの異なるタイプのセンサの使用が、正確なセンサの示度に大きく依存するシステムのフェールセーフ(fail safe)性能を保証できる。

#### 【0061】

インスリン施与システム14は、コントローラ12とともに正常な膵臓の施与を模する。それを行うためにインスリン施与システム14は、一日を通じて基礎レートとして知られる固定量のインスリンを施与する。基礎レートは、絶食状態で必要とされるインスリンの量を施与して目標ブドウ糖レベルを維持する。基礎レートのインスリンは、身体のベースラインのインスリン需要を占めるべく意図され、かつ身体の一日の合計インスリン所要量の約50パーセントを構成する。

#### 【0062】

したがって、膵臓と同様にインスリン施与システム14は、基礎レートのインスリンを一日24時間にわたって連続的に施与する。インスリン施与システム14は、一日の異なる時間区間の中で1つまたは複数の異なるレートを自動的に提供するべく設定可能である。一日のうちの種々の時間区間におけるこれらの異なる基礎レートは、一般に患者の生活様式およびインスリン所要量に依存する。たとえば、多くのインスリン施与システムのユーザは、終夜、睡眠の間はより低い基礎レートを、また日中はより高い基礎レートを要求するか、または一日のうちのユーザが規則的に運動を行う時間の間は、ユーザがより低い基礎レートを欲することがある。

#### 【0063】

図11は、本発明の実施態様に従った3時間の区間に分割された基礎レートプロファイルの例である。図11を参照すると、基礎パターン800は、一日を通じて多様な基礎レート(810、820、830、840)を有することが可能であり、また基礎レートは

、必ずしもそれぞれの区間で変化する必要がない。さらにまた、それぞれの時間区間について特定の基礎レートに対する調整を行うことが可能である。特に、これらの区間は、任意時に開始されてユーザのスケジュールに整合させることが可能であり、また区間を長さにおいて3時間より長く、または短くすることが可能である。単一の基礎レート区間は、インスリン施与システムによるプログラムが可能な最小基礎レート区間まで短くすること、または24時間の最大値を有することが可能である。

【0064】

患者の目標血糖レベル（目標）は、患者が達成および維持を希望する血糖（BG）の量である。通常、目標血糖値は、摂食前BGについて70～120mg/dLの間となり、また摂食後BGについて100～150mg/dLの間となる。したがって患者の基礎パターンは、インスリン治療の間にわたって目標を達成し、かつ維持するべく設定される。

10

【0065】

本発明の実施態様によれば、アルゴリズムが、患者がより容易に目標血糖レベルを達成し、かつ維持することを補助する多様なポンプ治療パラメータのための知的治療修正を提供することができる。アルゴリズムは、糖血の目標と測定されたブドウ糖値の間の差に基づいてインスリン施与パラメータを自動的に調整する。

【0066】

好ましい実施態様においては、アルゴリズムが、ブドウ糖センサシステム10から信号を受信することが可能なコントローラ12内に組み込まれる。好ましい実施態様においては、アルゴリズムが、コントローラのファームウェア内にストアされるが、コントローラのメモリ内の独立したソフトウェアルーチンにストアされることは可能である。加えて、インスリン施与システム14は、アルゴリズムを走らせて必要なステップを実行し、多様なポンプ治療パラメータのための知的治療修正を提供することができる。

20

【0067】

代替としてアルゴリズムを、PDA、スマートフォン、コンピュータ、またはこれらの類といった独立のデバイス上において走らせることが可能である。追加の代替実施態様においては、アルゴリズムを、ブドウ糖センサシステム10または組み合わせのブドウ糖センサシステム/注入施与システムまたは周辺装置コントローラ上で走らせることが可能である。

【0068】

好ましい実施態様においては、知的治療修正が、その修正自体がコントローラ12によって計算されたか、または別のデバイスからケーブルまたは無線手段のいずれかによって送信されたかによらず、インスリン施与システム14上に表示される。しかしながら代替実施態様においては、ブドウ糖センサシステムのディスプレイ、ハンドヘルドPDA、スマートフォン、コンピュータ等々の任意の関連するデバイス上に治療の勧告を与えることも可能である。

30

【0069】

一日を通じて変動する患者の身体特性を考えると、血糖レベルが期待されたとおりでない場合に患者のインスリン所要量が患者のプリセットされた基礎パターンから逸れることがある。その場合にはインスリン施与システム14が、コントロールアルゴリズムを利用して患者に施与する最適インスリン量を決定できる。したがってコントローラ12は、インスリン施与システム14に、決定された最適の量に従って所定の時間区間にわたる基礎レートの自動的な調整を命令することができる。その結果、患者の現在のインスリン所要量が扱われることから、より良好な治療が提供される。

40

【0070】

しかしながら、閉ループおよび/または半閉ループシステム内において基礎レートが自動的に変更されることが許されるときは、調整後の基礎レートの導出に関係するいずれかのデバイスが故障した場合にインスリン施与システム14が患者に対する過剰または過少のインスリン施与を起こしやすい。たとえば、ブドウ糖センサシステム10のセンサが不完全なものになると、不正確な血糖レベルが検出される。その結果としてコントローラ1

50

2 が、インスリン施与システム 14 に、患者へのインスリンの過剰施与、または過少施与を命令するおそれがある。したがって、防護策が好適に実装されてインスリンの過剰施与または過少施与に抗することが保証される。複数センサの使用に加えて、別の（または独立に使用される）可能防護策を、モデル予測スーパーバイザリコントロールの使用とし得る。別のアルゴリズムを使用し、インスリンの施与に基づいて血糖値が期待どおりに働いていることを確認することができる。実際の値が予測モデルから逸脱し過ぎている場合には、アラームまたはそのほかの矯正措置を使用できる。モデル予測スーパーバイザリアルゴリズムの例は、同一譲受人の『モデル・プレディクティブ・メソッド・アンド・システム・フォア・コントローリング・アンド・スーパーバイジング・インスリン・インフュージョン (Model Predictive Method and System for Controlling and Supervising Insulin Infusion)』と題されて 2007 年 1 月 31 日に出願された米国特許出願第 11/700,666 号の中に見ることができる。上で述べた防護策に加えて、本発明は、インスリンの過剰施与または過少施与を回避する追加の（または独立に使用される）安全メカニズムを提供する。

#### 【0071】

図 12 は、閉ループ / 半閉ループ注入システムにおける治療修正を提供するための方法を図解しており、それにおいてはインスリンの過剰施与または過少施与が本発明の好ましい実施態様に従って防止される。図 12 を参照すると、特定の基礎パターン時間区間の終了時に、たとえば図 1 のブドウ糖センサシステム 10 を使用して測定された患者の血糖レベルが取得される (S500)。

#### 【0072】

測定血糖レベルの取得時に、コントローラ 12 は、目標が失敗なく達成され、かつ維持されているか否かを決定する (S510)。そのとおりであれば、コントローラは、患者のプリセットされた個人的基礎パターンに従ってその患者に対するインスリンの施与を継続することをインスリン施与システムに命令する (S520)。しかしながら、目標が達成されていないか、または維持されていない場合には、コントローラ 12 が、一時的に調整される基礎レートへの基礎レートの調整を試みることになる (S530)。血糖が目標血糖レベルより高いか、または低いかに応じて、患者の基礎パターン内に設定された患者自身の既存のプリセットされた基礎レートと比べてより多くの、またはより少ないインスリンが施与されることになる。

#### 【0073】

しかしながら、調整された基礎レートにおけるインスリンの投与において、コントローラ 12 は、調整された基礎レートを、調整された基礎レート上の最多および / または最少の境界に好適に制限する (S530)。調整された基礎レート上の最多および / または最少の境界は、プリセットされた基礎レートに基づいて設定される。

#### 【0074】

たとえば、あらかじめ定義済みの境界を、任意の所定時間区間のためのプリセットされた基礎レートの上または下 25% に設定することができる。好ましい実施態様においては、インスリンの量が、より長い時間期間にわたって血糖値にごくわずかな変化を与えるように 25% が選択される。しかしながら、任意のパーセンテージに、またはプリセットされた基礎レートの上または下の値に境界を定義することは可能である。したがって、調整された基礎レートがプリセットされた基礎レートの上または下 25% 以内であれば、コントローラ 12 は、その調整された基礎レートにおいてインスリンを施与することをインスリン施与システム 14 に命令することになる (S550)。半閉システムにおいては、インスリン施与システムが、インスリンの施与の前に調整された基礎レートの受け入れを患者にプロンプトする (S540)。

#### 【0075】

代替として、調整された基礎レート値とプリセットされた基礎レート値の間の差の絶対値があらかじめ定義済みのスレッシュホールドより大きい（すなわち、プリセットされた基礎

10

20

30

40

50

レート上の最多／最少境界を超える）場合には、コントローラ１２が、施与レートを境界値までの調整だけを行い、患者のプリセットされた基礎パターンと比較して許容された最多または最少の調整量を限界とする。プリセットされた基礎パターンが、次の時間区間（すなわち、基礎レートの変更があらかじめプログラムされているとき）において減少または増加するべくプログラムされていた場合には、最大の調整がプリセットされた基礎パターンにおける変化とともに移動することになるが、プリセットされた基礎レートと調整された基礎レートの間におけるスレッシュホールド差異は維持される。

【００７６】

時間が経ち、基礎レートが規則正しく調整され、かつ任意の所定時間区間について一致して最多および／または最少境界に到達するようであれば、これがその患者のインスリン所要量が変化したこと、したがってその患者の個人的な基礎パターンが変更される必要があると見られることを示していることがある。したがって、任意の所定時間区間の間に一致して到達される最多および／または最少境界値に基づいて、コントローラ１２は、患者が患者自身の個人的な基礎パターン内に組み込むことが可能な新しい基礎レートをその患者に勧告できる。

10

【００７７】

代替実施態様においては、系統的な誤りが生じることがあり、したがって基礎レートの調整時にあらかじめ定義済みのスレッシュホールドを超える（すなわち、施与されるべきインスリンの量が、プリセットされた基礎レート上の最多／最少境界を超える）おそれがあることが企図されている。その種の場合においては、コントローラが、インスリン施与システム１４に調整された基礎レートにおける患者へのインスリンの施与を自動的に許可しない。その結果として、いくつかの措置のうちの少なくとも１つが実行されることになる（Ｓ５６０）。

20

【００７８】

たとえば、調整された基礎レート値を安全のために評価することができる。好ましい実施態様においては、安全再検討が、行われるべき治療修正についてブドウ糖履歴が過度に変動的でないことを保証する。治療修正は、血糖レベル内に、治療修正に特定レベルの信頼性を提供する一致性のあるパターンが存在する場合に限って行われるべきである。

【００７９】

コントロールアルゴリズムは、もっとも最近のデータのクラスタの標準偏差を使用することによってブドウ糖履歴の変動性を決定できる。標準偏差は、平均血糖値と目標血糖値の間の差と比較される。行われるべき治療修正についてブドウ糖履歴が過度に変動的である場合、すなわち標準偏差が平均血糖値と目標血糖値の間の差より大きい場合には、治療修正が行われない。

30

【００８０】

代替実施態様においては、低血糖症の即時リスクが高血糖症よりはるかに大きいことから、安全チェックが基礎レートの増加のためにだけ適用される。低血糖症は、１５～３０分内に人を死に至らしむ可能性があるが、高血糖症の深刻な効果が明らかになり、かつ問題を引き起こすまでには数時間ある。

【００８１】

別の例においては、調整された基礎レート値とプリセットされた基礎レート値の間の差の絶対値があらかじめ定義済みのスレッシュホールドより大きい場合には、インスリン施与システム１４が患者に、あらかじめ定義済みのスレッシュホールドを超えたことを知らせる。これは、インスリン施与システムの表示スクリーンを通じて視覚的にその事象を患者に知らせることによって、またはオーディオまたは振動を介して異なるアラームを強調することによって達成できる。

40

【００８２】

通知の間は、患者に、調整された基礎レートでのインスリン施与の受け入れをプロンプトすること、またはあらかじめ定義済みのスレッシュホールド内の基礎レートのマニュアル入力を求めることができる。加えて、通知の間、患者に血糖条片メータの読み取りを実行し

50

、ブドウ糖センサシステムによって読み取られた測定血糖値が正確であるか否かを確認することを求めてもよい。

【0083】

好ましい実施態様においては、取得されかつ測定されたブドウ糖値および基礎パターンの間に調整された基礎レートがすべてログされる。したがって、患者はログを参照してより正確に治療を管理することが可能である。たとえば患者は、特定の時間期間の間にその患者の個人的な基礎パターンを修正する箇所の評価にログを利用することができる。さらにまた、コントローラおよびインスリン施与システムがログを利用して、基礎レートの自動的な増加および減少に特定のパターンが生じているときに、患者の個人的パターンの修正についてその患者に治療勧告を提供することが可能である。

10

【0084】

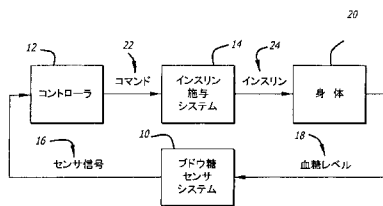
以上の説明は本発明の特定の実施態様を参照しているが、その精神からの逸脱なしに多くの修正が行い得ることは理解されるであろう。したがって、付随する請求の範囲は、本発明の真の範囲および精神の中に含まれることになるとしてその種の修正を覆うことが意図されている。

【0085】

したがって、ここに開示された実施態様は、すべて限定ではなく例示と考えられるべきであり、本発明の範囲は、以上の説明ではなく付随する請求の範囲によって示され、当該請求の範囲の均等の意味および範囲内に至るすべての変更は、したがってその中に包含されることが意図される。

20

【図1】



【図2】

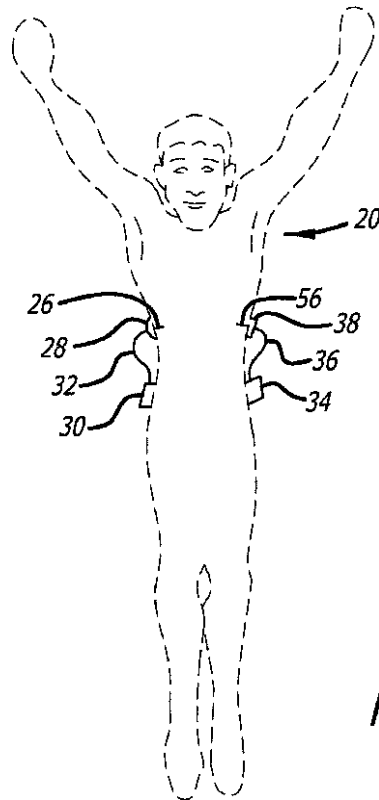
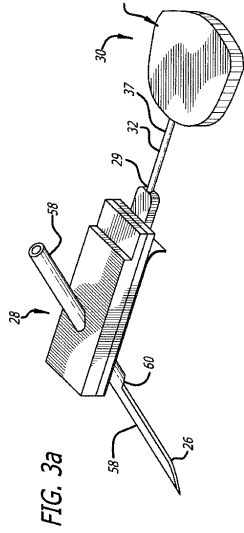
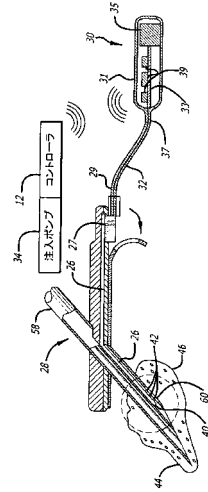


FIG. 2

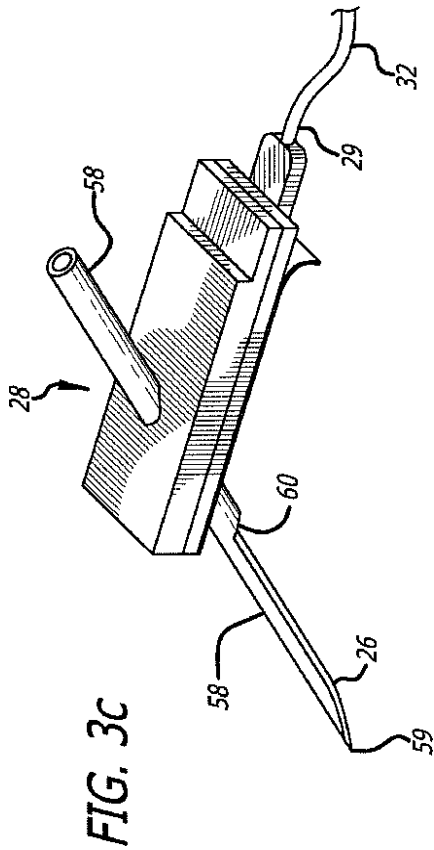
【図 3 a】



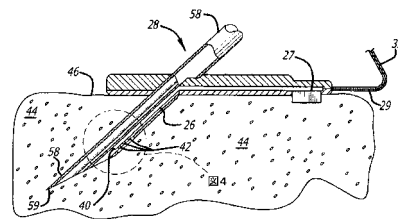
【図 3 ( b )】



【図 3 c】

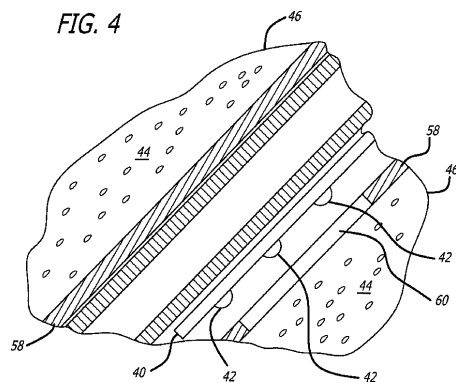


【図 3 ( d )】



【図 4】

FIG. 4



【図 5】

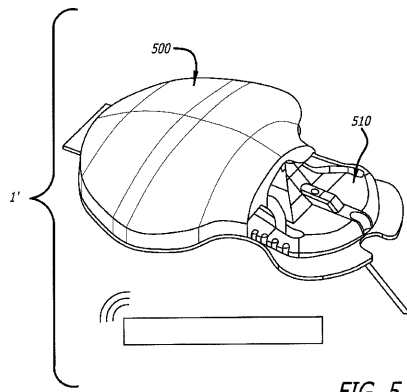


FIG. 5

【図 6】

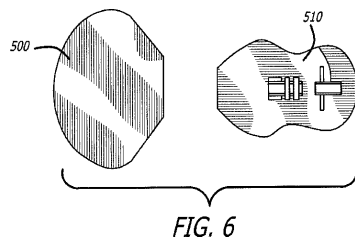


FIG. 6

【図 7】

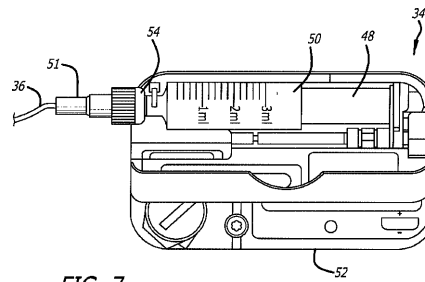


FIG. 7

【図 8】

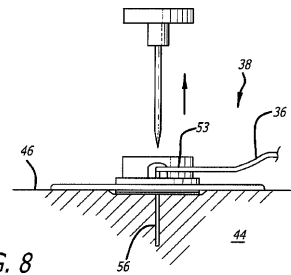
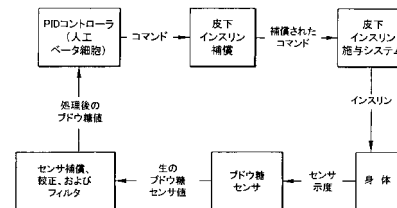
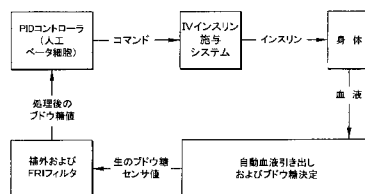


FIG. 8

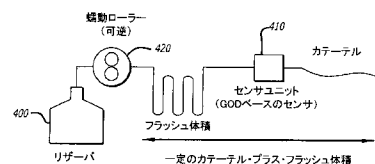
【図 9 (a)】



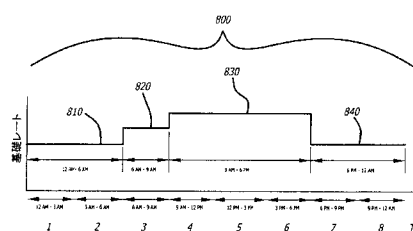
【図 9 (b)】



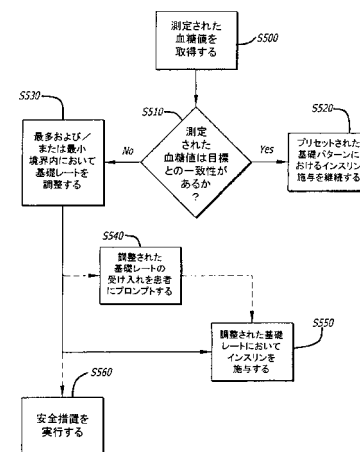
【図 10】



【図 11】



【図 12】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ユン リチャード ケイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア ノースリッジ キンブレイス ストリート 18931

審査官 小原 深美子

(56)参考文献 特表2005-501663(JP, A)

欧州特許出願公開第01759726(EP, A2)

国際公開第2006/021430(WO, A2)

特開2004-000555(JP, A)

特表2008-510542(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 1/36

A61M 5/00