

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-518205

(P2008-518205A)

(43) 公表日 平成20年5月29日(2008.5.29)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)  
**G O 1 N 21/35 (2006.01)** G O 1 N 21/35 Z 2 G O 5 9

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁)

(21) 出願番号	特願2007-538007 (P2007-538007)	(71) 出願人	502062548
(86) (22) 出願日	平成17年10月21日 (2005.10.21)		オブテイスカン・バイオメディカル・コー
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月13日 (2007.6.13)		ポレーション
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/037606		アメリカ合衆国カリフォルニア州9454
(87) 国際公開番号	W02006/047182		5ヘイワード・コーセアブルーバード21
(87) 国際公開日	平成18年5月4日 (2006.5.4)		021
(31) 優先権主張番号	60/621, 281	(74) 代理人	100060782
(32) 優先日	平成16年10月21日 (2004.10.21)		弁理士 小田島 平吉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ホール, ダブリュー・デイル
(31) 優先権主張番号	60/652, 660		アメリカ合衆国カリフォルニア州9461
(32) 優先日	平成17年2月14日 (2005.2.14)		8オークランド・ハド
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ソンストリート432
(31) 優先権主張番号	60/724, 199		
(32) 優先日	平成17年10月6日 (2005.10.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターフェレントを有するサンプル内の被検体濃度を決定する方法と装置

## (57) 【要約】

被検体濃度を、その測定に干渉 ( i n t e r f e r e ) する化合物の存在下での測定値から推定することを可能にする方法と装置が説明される。該方法はインターフェレント ( i n t e r f e r e n t s ) の存在下での該被検体濃度の誤差を減じる。該方法は或る範囲の既知の被検体及び干渉化合物の濃度を有する大きな母集団について得られた1セットの測定値の使用法を有する。該母集団の1つである、又は、1つでないサンプル測定値から、存在しそうなインターフェレントが識別され、校正ベクトル ( c a l i b r a t i o n v e c t o r ) が計算される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

サンプル内の被検体の濃度を、該サンプルの測定値から推定する方法に於いて、前記方法が

該サンプル内の該被検体の該測定値への 1 つ以上のあり得るインターフェレントを、前記測定値に基づき、識別する過程と、

前記 1 つ以上のあり得るインターフェレントに帰し得る誤差を減じる校正值を計算する過程と、

該校正值を該測定値に適用する過程と、そして

該サンプル内の該被検体濃度を、該校正された測定値に基づき、推定する過程と、を具備することを特徴とする該方法。

10

## 【請求項 2】

前記校正值を計算する過程が、前記 1 つ以上のインターフェレントの何れかの前記サンプル内の該濃度に関する情報無しに行われることを特徴とする請求項 1 の該方法。

## 【請求項 3】

前記校正值を計算する過程が、前記 1 つ以上のインターフェレントの何れかの前記サンプル内の該濃度に関する情報の必要無しに行われることを特徴とする請求項 1 の該方法。

## 【請求項 4】

前記測定値は人からの測定値であり、前記識別する過程は前記測定値を、前記 1 つ以上のあり得るインターフェレントの濃度を含むよう修正された母集団測定値と比較する過程を備えており、前記母集団は前記人を必ずしも含まないことを特徴とする請求項 1 の該方法。

20

## 【請求項 5】

前記測定値がスペクトルであることを特徴とする請求項 1 の該方法。

## 【請求項 6】

前記サンプルは材料サンプルであることを特徴とする請求項 5 の該方法。

## 【請求項 7】

前記材料サンプルは血液の少なくとも 1 つの成分を有し、前記被検体はブドウ糖であることを特徴とする請求項 6 の該方法。

## 【請求項 8】

前記スペクトルは赤外線スペクトルであることを特徴とする請求項 5 の該方法。

30

## 【請求項 9】

前記校正值は、該決定される、あり得るインターフェレントのスペクトルに直角であることを要しないベクトルであることを特徴とする請求項 1 の該方法。

## 【請求項 10】

前記計算する過程が、該決定される、あり得るインターフェレントの存在による該校正值内の誤差を最小化することを特徴とする請求項 1 の該方法。

## 【請求項 11】

前記サンプルが身体の流れであり、前記 1 つ以上のインターフェレントの少なくとも 1 つが外因的インターフェレントを有することを特徴とする請求項 1 の該方法。

40

## 【請求項 12】

前記サンプルが身体の流れであり、前記 1 つ以上のインターフェレントの少なくとも 1 つが前記身体の流れ内に、ことによるとあるが、必ずしもあるとは限らぬことを特徴とする請求項 1 の該方法。

## 【請求項 13】

サンプル内の被検体の量を、該サンプルの測定値から推定する方法を実施するようプロセッサに命ずる 1 つ以上のコンピュータ読み出し可能なコードセグメントを担うキャリア媒体に於いて、前記方法が請求項 1 の該方法を具備することを特徴とする該キャリア媒体。

## 【請求項 14】

50

サンプル内の被検体の濃度を該サンプルの測定値から推定する装置に於いて、前記装置が

該サンプル内の該被検体の該測定値への１つ以上のあり得るインターフェレントを、前記測定値に基づき、識別する手段と、

前記１つ以上のあり得るインターフェレントに帰し得る誤差を減じる校正值を計算する手段と、

該校正值を該測定値に適用する手段と、そして

該サンプル内の該被検体濃度を、該校正された測定値に基づき、推定する手段と、を具備することを特徴とする該装置。

【請求項１５】

10

前記計算する手段が、前記１つ以上のインターフェレントの何れかの前記サンプル内の該濃度に関する情報無しに前記校正值を計算する手段を備えることを特徴とする請求項１４の該装置。

【請求項１６】

前記計算する手段が、前記１つ以上のインターフェレントの何れかの前記サンプル内の該濃度に関する情報の必要無しに前記校正值を計算する手段を備えることを特徴とする請求項１４の該装置。

【請求項１７】

前記測定値が人からの測定値であり、前記識別する手段が前記測定値を前記１つ以上のあり得るインターフェレントの濃度を有するよう修正された母集団測定値と比較する手段を備え、そして前記母集団が前記人を必ずしも含まないことを特徴とする請求項１４の該装置。

20

【請求項１８】

前記測定値がスペクトルであることを特徴とする請求項１４の該装置。

【請求項１９】

前記サンプルが材料サンプルであることを特徴とする請求項１８の該装置。

【請求項２０】

前記材料サンプルが血液の少なくとも１つの成分を有し、前記被検体がブドウ糖であることを特徴とする請求項１９の該装置。

【請求項２１】

30

前記校正值が、該決定される、あり得るインターフェレントのスペクトルに直角であることを要しないベクトルであることを特徴とする請求項１４の該装置。

【請求項２２】

前記計算する手段が、該決定される、あり得るインターフェレントの存在による該校正值の誤差を最小化することを特徴とする請求項１４の該装置。

【請求項２３】

前記サンプルが身体の流体であり、前記１つ以上のインターフェレントの少なくとも１つが外因的インターフェレントを含むことを特徴とする請求項１４の該装置。

【請求項２４】

40

前記サンプルが身体の流体であり、前記１つ以上のインターフェレントの少なくとも１つが前記身体の流体内に、ことによるとあるが、必ずしもあると限らぬことを特徴とする請求項１４の該装置。

【請求項２５】

被検体検出システムに於いて、該システムが

サンプル内の被検体の測定値に関する情報を提供するように構成されたセンサーと、プロセサーと、そして

ストアドプログラムインストラクションであるが、前記システムが

(a) 該サンプル内の該被検体の該測定値への１つ以上のインターフェレントを、前記測定値に基づき、識別し、

(b) 前記１つ以上のあり得るインターフェレントに帰し得る誤差を減じる校正值を

50

計算し、

(c) 該校正値を該測定値に適用し、そして

(d) 該サンプル内の該被検体濃度を、該校正された測定値に基づき、推定するように、前記プロセッサにより実行可能な該ストアードプログラムインストラクションと、を具備することを特徴とする該被検体検出システム。

【請求項 26】

前記システムが、前記 1 つ以上のインターフェレントの何れかの前記サンプル内の該濃度に関する情報無しに、前記校正値を計算することを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 27】

前記システムが、前記 1 つ以上のインターフェレントの何れかの前記サンプル内の該濃度に関する情報の必要無しに、前記校正値を計算することを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 28】

更に、電磁放射源を具備しており、前記センサーが、前記源により放射され、前記サンプルを通して透過された放射を検出するよう構成された検出器を備えることを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 29】

前記センサーがスペクトロスコピー技術のセンサーを備えることを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 30】

更に、周期的に患者から前記サンプルを抜き取り、前記サンプルを前記センサーとの動的契機に導くよう構成されたサンプリングシステムを具備することを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 31】

前記ストアードプログラムインストラクションは、前記システムが、サンプルスペクトルと、選択されたインターフェレントの種々の濃度に対応するインターフェレントスペクトルと、の組み合わせを解析し、そしてもし前記組み合わせの何れかが予め決められた境界内にあれば、該選択されたインターフェレントをあり得るインターフェレントとして識別する、ことにより前記 1 つ以上のあり得るインターフェレントを識別するよう、前記プロセッサにより実行可能であることを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 32】

前記ストアードプログラムインストラクションは、前記システムが、前記 1 つ以上のインターフェレントの存在についての統計的テストを行うことにより、前記 1 つ以上のあり得るインターフェレントを識別するよう、前記プロセッサにより実行可能であることを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 33】

前記ストアードプログラムインストラクションは、前記システムが、サンプル母集団データ及びライブラリーインターフェレントデータに基づき、前記校正値を計算するよう、前記プロセッサにより実行可能であることを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 34】

前記 1 つ以上のインターフェレントの各々は、その存在が関心のある被検体の濃度の測定値の精度を減じる傾向のあるサンプル成分を有することを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 35】

前記 1 つ以上のインターフェレントの少なくとも 1 つが医薬品を有することを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 36】

前記サンプルが身体の流体であり、前記 1 つ以上のインターフェレントの少なくとも 1

10

20

30

40

50

つが外因的インターフェレントを有することを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 37】

前記サンプルが身体の流体であり、前記 1 つ以上のインターフェレントの少なくとも 1 つが前記身体の流体内に、このよるとあるが、必ずしもあると限らぬことを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 38】

前記サンプルが血液の少なくとも 1 つの成分を有し、前記被検体がブドウ糖であることを特徴とする請求項 25 の該被検体検出システム。

【請求項 39】

サンプル内の被検体の濃度を決定するよう構成された被検体検出システムに於いて、前記システムが、

サンプル内の被検体の測定値をもたらすのに有用な情報を集めるよう構成されたセンサーと、

プロセサーと、そして

ソフトウェアであるが、前記システムが

該測定値へのあり得るインターフェレントの該サンプル内の存在を決定し、そして

該決定される、あり得るインターフェレントの該存在による該測定値内の誤差を減じる校正値を決定するよう、前記プロセサーにより実行可能な該ソフトウェアと、を具備することを特徴とする該システム。

【請求項 40】

更に、電磁放射源を具備しており、前記センサーは前記源により放射され、前記サンプルを通るよう透過された放射を、検出するよう構成された検出器を備えることを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【請求項 41】

前記センサーがスペクトロスコピー技術のセンサーを備えることを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【請求項 42】

更に、周期的に患者から前記サンプルを抜き取り、前記サンプルを前記センサーとの動作の契合に導くよう構成されたサンプリングシステムを具備することを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【請求項 43】

前記ソフトウェアは、前記システムが、前記校正値を前記測定値に適用し、前記校正された測定値に基づき前記被検体濃度を推定するよう前記プロセサーにより実行可能であることを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【請求項 44】

前記ソフトウェアは、前記システムが、サンプルスペクトルと、選択されたインターフェレントの種々の濃度に対応するインターフェレントスペクトルと、の組み合わせを解析し、そしてもし前記組み合わせの何れかが予め決められた境界内にあれば該選択されたインターフェレントをあり得るインターフェレントとして識別する、ことにより該測定値への前記あり得るインターフェレントの該サンプル内の存在を決定するよう、前記プロセサーにより実行可能であることを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【請求項 45】

前記ソフトウェアは、前記システムが、前記あり得るインターフェレントの該存在についての統計的テストを行うことにより該測定値への前記あり得るインターフェレントの該サンプル内の存在を決定するよう、前記プロセサーにより実行可能であることを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【請求項 46】

前記ソフトウェアは、前記システムが、サンプル母集団データ及びライブラリーインターフェレントデータに基づき前記校正値を決定するよう、前記プロセサーにより実行可能

10

20

30

40

50

であることを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【請求項 47】

前記あり得るインターフェレントの各々は、その存在が関心のある被検体の濃度の測定値の精度を減じる傾向のあるサンプル成分を有することを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【請求項 48】

前記あり得るインターフェレントの少なくとも 1 つがメディカメントを有することを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【請求項 49】

前記サンプルが血液の少なくとも 1 つの成分を有し、そして前記被検体がブドウ糖であることを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

10

【請求項 50】

前記サンプルが身体の流体であり、前記あり得るインターフェレントの少なくとも 1 つが外因的インターフェレントを有することを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【請求項 51】

前記サンプルが身体の流体であり、前記あり得るインターフェレントの少なくとも 1 つが前記身体の流体内に、ことによるとあるが、必ずしもあると限らぬことを特徴とする請求項 39 の該被検体検出システム。

【発明の詳細な説明】

20

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、2004 年 10 月 21 日出願の米国特許仮出願第 60 / 621、281 号、発明の名称、DETERMINATION OF INTERFERENT CONTRIBUTIONS IN BLOOD GLUCOSE ANALYSIS USING HYBRID LINEAR ANALYSIS、2005 年 2 月 14 日出願の米国特許仮出願第 60 / 652、660 号、発明の名称、ANALYTE DETECTION SYSTEM、そして 2005 年 10 月 6 日出願の米国特許仮出願第 60 / 724、199 号、発明の名称、INTENSIVE CARE UNIT BLOOD ANALYSIS SYSTEM AND METHOD、の米国特許法第 119 条 e 項の特典を請求する。上記リストの仮出願の各々の内容全体は引用によりここに組み入れられ、本明細書の 1 部をなす。

30

【技術分野】

【0002】

ここで開示される或る実施例はサンプル内の被検体濃度 (concentration of an analyte) を決定する方法と装置に関し、特に該被検体測定に干渉 (interfere) するサンプル成分 (sample components) の存在 (presence) に依り該被検体濃度決定の誤差 (error) を最小化する方法とシステムに関する。

【背景技術】

40

【0003】

スペクトロスコープ技術の分析 (Spectroscopic analysis) は、光のサンプルとの相互作用 (interaction) をモニターすることによりサンプル内の 1 つ以上の被検体 (analyte) の存在を決定する強力な技術である。スペクトロスコープ技術の測定 (spectroscopic measurements) の例は、1 つ以上の波長 (wavelength) に於いてサンプルを透過 (transmitted) する、それにより吸収 (absorbed) される、或いはそれから散乱 (scattered) する光の量 (amount of light) を決定することを含むが、それらに限定されない。かくして、例えば、吸収分析 (absorption analysis) は、1 つ以上の波長で、サンプルを通して透過される光の強度の減

50

少 (decrease in the intensity of light) の決定と、次いで該強度の変化の、例えば、ビーアの法則 (Beer's law) に基づく吸収モデル (absorption model) との比較と、を含む。

【0004】

【特許文献1】米国特許仮出願公開第60/621、281号明細書、2004年10月21日出願、DETERMINATION OF INTERFERENT CONTRIBUTIONS IN BLOOD GLUCOSE ANALYSIS USING HYBRID LINEAR ANALYSIS

【特許文献2】米国特許仮出願公開第60/652、660号明細書、2005年2月14日出願、ANALYTE DETECTION SYSTEM

10

【特許文献3】米国特許仮出願公開第60/724、199号明細書、2005年10月6日出願、INTENSIVE CARE UNIT BLOOD ANALYSIS SYSTEM AND METHOD

【特許文献4】米国特許出願公開第2003/0090649号明細書、2003年5月15日発行、REAGENTLESS WHOLE BLOOD GLUCOSE METER

【特許文献5】米国特許出願公開第2003/0178569号明細書、2003年9月25日発行、PATHLENGTH-INDEPENDENT METHODS FOR OPTICALLY DETERMINING MATERIAL COMPOSITION

20

【特許文献6】米国特許出願公開第2004/0019431号明細書、2004年1月29日発行、METHOD OF DETERMINING AN ANALYTE CONCENTRATION IN A SAMPLE FROM AN ABSORPTION SPECTRUM

【特許文献7】米国特許出願公開第2005/0036147号明細書、2005年2月17日発行、METHOD OF DETERMINING ANALYTE CONCENTRATION IN A SAMPLE USING INFRARED TRANSMISSION DATA

【特許文献8】米国特許出願公開第2005/0038357号明細書、2005年2月17日発行、SAMPLE ELEMENT WITH BARRIER MATERIAL

30

【発明の開示】

【0005】

ここで開示した1実施例はインターフェレントの存在への被検体推定の感度 (sensitivity of analyte estimation) を減じる (diminishes) ので、ありそうなインターフェレント濃度 (likely interferent concentrations) の範囲に亘る該被検体測定値へのインターフェレントの正味の影響 (net effect) は、関心のある被検体 (analyte of interest) への感度の影響を下回るよう減じられる。

【0006】

40

1実施例はインターフェレントを含むサンプル内の被検体濃度を決定する方法と装置を有する。該サンプル内であり得るインターフェレントはサンプル測定値の解析により決定される。もう1つの実施例では、サンプル内の被検体濃度の推定用校正值 (calibration for estimating) は、在り得るインターフェレントに依る該推定内誤差 (error in the estimation) を最小化するよう発生される。もう1つの実施例では、被検体濃度は、サンプル測定値と、インターフェレント無しで取られた複数のサンプル集団スペクトル (Sample Population spectra) と、そしてインターフェレントスペクトルのライブラリー (library) と、から推定 (estimated) される。

【0007】

50

1 実施例は測定値からのサンプル内被検体量の推定の方法を有し、そこでは該サンプルは測定値に影響する1つ以上のインターフェレントを含んでもよい。該方法は該被検体濃度の推定に対するあり得るインターフェレントの存在の決定と、該決定される、あり得るインターフェレント (determined possible interferences) の存在に依る校正值内誤差を減じる校正值の決定と、を有する。

【0008】

1 実施例は材料サンプル内のインターフェレントをスペクトロスコピー技術的に識別 (identifying) する方法を有する。該方法はインターフェレントの無いスペクトル (interferent-free spectra) の統計的モデル (statistical model) を形成し、材料サンプルスペクトルと、該インターフェレントの種々の濃度に対応するインターフェレントスペクトルと、の組み合わせを比較し、そしてもし前記組み合わせの何れかが予め決められた境界 (bounds) 内にあれば該インターフェレントをあり得るインターフェレントとして識別する過程を有する。

10

【0009】

1 実施例は該サンプルの測定値からサンプル内の被検体の量を推定する方法を有する。該方法は該サンプル内の被検体の測定値に対する1つ以上のあり得るインターフェレントを識別し、そして、該測定値に適用される時、該サンプル内の被検体濃度の推定値を提供する校正值を計算する過程を具備する。該計算は該推定被検体濃度に関してインターフェレントの誤差を最小化する。

【0010】

20

1 実施例は1つ以上の識別されたインターフェレントを有するサンプルのスペクトルから被検体の量を推定するための平均校正ベクトル (average calibration vector) を発生する方法を有する。該方法は、各々が既知量の被検体を有する複数のインターフェレント無しのスペクトルの1つの組み合わせを各々が備える複数のスペクトルと、1つ以上のインターフェレントのあり得る量のランダムな組み合わせのスペクトルと、を形成する過程と、各々が前記複数のスペクトルのランダムな選択を有する複数の第1サブセットのスペクトル (first subsets of spectra) を形成する過程と、そして前記第1サブセットに含まれない該複数のスペクトルの対応する第2サブセットのスペクトル (corresponding second subset of spectra) を規定する過程と、を具備する。各第1サブセットのスペクトルについては、該方法は更に、各スペクトルに対応する既知の被検体濃度を使って校正ベクトル (calibration vector) を発生する過程と、該発生された校正ベクトルを使って前記対応する第2サブセットの各スペクトルから被検体の量を推定する過程と、そして該推定された被検体量と該既知の被検体量の間のサブセット平均誤差 (subset-average error) を決定する過程と、を具備する。該方法は更に、平均化校正值の使用により得られる誤差の分散 (variance) を最小化するために、該校正ベクトルと、各サブセットスペクトルから決定された平均誤差と、から平均校正ベクトルを計算する過程を有する。

30

【0011】

1 実施例は校正ベクトルを発生する、又は該側定値がスペクトルである被検体を推定する方法を有する。1実施例では、該スペクトルは、近赤外線又は中赤外線スペクトル (near infrared or mid infrared spectrum) の様な赤外線スペクトル (infrared spectrum) である。もう1つの実施例では、該測定値は人からの材料サンプル (material sample of a person) に関して得られる。

40

【0012】

1 実施例は、決定された、あり得るインターフェレント (determined possible interferences) の存在による校正の誤差を最小化する校正を決定する方法を有する。

【0013】

50



1 実施例は、ここで開示した方法のどれか 1 つ又は組み合わせを実施するようプロセッサに命じる ( i n s t r u c t ) ため 1 つ以上のコンピュータ読み出し可能なコードセグメント ( c o m p u t e r r e a d a b l e c o d e s e g m e n t s ) を担うキャリア媒体 ( c a r r i e r m e d i u m ) を含む。

【 0 0 1 4 】

1 実施例は、測定値からサンプル内の被検体の濃度を推定する方法を有するが、そこでは該サンプルは該測定値に影響する 1 つ以上のインターフェレントを含んでもよい。該方法は、該測定値へのあり得るインターフェレントの該サンプル内の存在を決定する過程と、該決定されたあり得るインターフェレントの存在による該測定値の誤差を減じる校正値を決定する過程と、を具備する。該方法は更に、該校正値を該測定値に適用する過程と、該校正された測定値に基づき該被検体濃度を推定する過程を具備する。該測定値は人からでもよく、あり得るインターフェレントの存在の決定と、校正値の決定の両過程は、該測定値の母集団測定値 ( p o p u l a t i o n m e a s u r e m e n t s ) との比較を有し、そこでは該決定は該母集団が該人を含むことを要しない。該測定値は更に、材料サンプルから得られたスペクトルを含むことが出来て、該スペクトルは赤外線スペクトル、近赤外線スペクトル ( n e a r i n f r a r e d s p e c t r u m ) 又は中赤外線スペクトル ( m i d i n f r a r e d s p e c t r u m ) とすることが出来る。又該測定値は更に、材料サンプルから侵襲性無しに ( n o n - i n v a s i v e l y ) 得られたスペクトルを含むことが出来る。該材料サンプルは下記、すなわち、血液の成分 ( c o m p o n e n t o f b l o o d ) 、間質液 ( i n t e r s t i t i a l f l u i d ) 、又は尿 ( u r i n e ) 、の少なくとも 1 つを含むことが出来る。該校正値は、決定されたあり得るインターフェレントのスペクトルに直角である必要がないベクトル ( v e c t o r t h a t i s n o t r e q u i r e d t o b e p e r p e n d i c u l a r t o t h e s p e c t r a ) を含むことが出来る。校正値を決定する過程は該決定されたあり得るインターフェレントの存在による該校正値の誤差を最小化する。

【 0 0 1 5 】

1 実施例は、測定値からサンプル内被検体量を推定する方法をプロセッサが実施するよう命じる 1 つ以上のコンピュータ読み出し可能なコードセグメントを担うキャリア媒体を有し、そこでは該サンプルは該測定値に影響する 1 つ以上のインターフェレントを含んでもよい。該方法は、該測定値へのあり得るインターフェレントのサンプル内の存在の決定する過程と、そして該決定されたあり得るインターフェレントの存在による該測定値の誤差を減じる校正値を決定する過程と、を有する。該測定値は材料サンプルから得られたスペクトルを有し、該スペクトルは近赤外線又は中赤外線とすることが出来る。該測定値は材料サンプルから侵襲性無しに得られたスペクトルを含むことが出来る。該材料サンプルは下記、すなわち、血液、血液の成分、間質液又は尿、の少なくとも 1 つを含むことが出来る。

【 0 0 1 6 】

1 実施例は、材料サンプル内のインターフェレントをスペクトロスコープ技術により識別する方法を有する。該方法は、インターフェレントの無いスペクトルの統計的モデル ( s t a t i s t i c a l m o d e l ) を形成する過程と、材料サンプルと、種々の濃度のインターフェレントに対応するインターフェレントスペクトルと、の組み合わせを解析し、そしてもし該組み合わせの何れかが予め決定された境界内にあるならば、該インターフェレントをあり得るインターフェレントとして識別する過程と、を具備する。該インターフェレントを識別する過程は、材料サンプルスペクトルと種々の濃度のインターフェレントに対応するインターフェレントスペクトルとの組み合わせと、インターフェレントの無いスペクトルの統計的モデルと、の間のマハラノビス距離 ( M a h a l a n o b i s d i s t a n c e ) を決定する過程を有する。該インターフェレントを識別する過程は更に、インターフェレント濃度の関数としての該最小マハラノビス距離が、 $L$  の自由度を有する  $^2$  ランダム変数の変位値 ( q u a n t i l e o f a  $^2$  r a n d o m v a r i a b l e ) に対し充分小さいかどうかを決定する過程を有するが、ここで  $L$  はスペ

10

20

30

40

50

クトルの波長の数である。

【 0 0 1 7 】

1 実施例は、材料サンプル内のインターフェレントをスペクトロスコピー技術により識別する方法を実施するようプロセッサに命ずる 1 つ以上のコンピュータ読み出し可能なコードセグメントを担うキャリア媒体を有する。該方法は、インターフェレントの無いスペクトルの統計的モデルを形成する過程と、材料サンプルスペクトルと種々の濃度のインターフェレントに対応するインターフェレントスペクトルとの組み合わせを解析する過程と、そしてもし該組み合わせの何れかが予め決められた境界内にあれば該インターフェレントをあり得るインターフェレントとして識別する過程と、を有する。該インターフェレントを識別する過程は、材料サンプルスペクトルと種々の濃度のインターフェレントに対応するインターフェレントスペクトルとの組み合わせと、インターフェレントの無いスペクトルの統計的モデルと、の間のマハラノビス距離を決定する過程を有する。該インターフェレントを識別する過程は更に、インターフェレント濃度の関数としての最小マハラノビス距離が、 $L$  の自由度を有する  $^2$  ランダム変数の変位値に対し充分小さいかどうかを決定する過程を有するが、ここで  $L$  は該スペクトルの波長の数である。

10

【 0 0 1 8 】

1 実施例は、該サンプルの測定値からサンプル内の被検体濃度を推定する方法を有する。該方法は、該サンプル内の該被検体の測定値への 1 つ以上のあり得るインターフェレントを、該測定値に基づき、識別する過程と、該 1 つ以上のあり得るインターフェレントに帰することが出来る誤差を減じる校正值を計算する過程と、該校正值を該測定値に適用する過程と、そして該校正された測定値に基づき、該サンプル内の被検体濃度を推定する過程と、を具備する。該測定値は材料サンプルから得られたスペクトルを含み、該スペクトルは近赤外線スペクトル又は中赤外線スペクトルとすることが出来る。又、該測定値は材料サンプルから侵襲性無しに得られたスペクトルを含むことが出来る。該材料サンプルは下記、すなわち、血液、血液の成分、間質液、又は尿、の少なくとも 1 つを含むことが出来る。被検体はブドウ糖を含むことが出来る。

20

【 0 0 1 9 】

1 実施例は、該サンプルの測定値からサンプル内の被検体の濃度を推定する方法を実施するようプロセッサに命ずる 1 つ以上のコンピュータ読み出し可能なコードセグメントを担うキャリア媒体を有する。該方法は、サンプル内の該被検体の測定値への 1 つ以上のあり得るインターフェレントを、該測定値に基づき、識別する過程と、該 1 つ以上のあり得るインターフェレントに帰せられる誤差を減じる校正值を計算する過程と、該校正值を該測定値に適用する過程と、そして該サンプル内の被検体濃度を、該校正された測定値に基づき、推定する過程と、を具備する。該測定値は材料サンプルから得られたスペクトルを含むことが出来て、該スペクトルは近赤外線スペクトル又は中赤外線スペクトルとすることが出来る。又該測定値は材料サンプルから侵襲性無しに得られたスペクトルを含むことが出来る。該材料サンプルは下記、すなわち、血液、血液の成分、間質液、又は尿、の少なくとも 1 つを含むことが出来る。該被検体はブドウ糖を含むことが出来る。

30

【 0 0 2 0 】

1 実施例は、1 つ以上の識別されたインターフェレントを有するサンプルのスペクトルから被検体の量を推定する平均校正ベクトル ( average calibration vector ) を発生する方法を有する。該方法は、各々が ( i ) 複数のインターフェレント無しのスペクトルであるが、各この様なスペクトルが付随既知被検体濃度 ( associated known analyte concentration ) を有する該複数のインターフェレント無しのスペクトルの 1 つと、そして ( i i ) 該 1 つ以上のインターフェレントのあり得る量のランダムな組み合わせから得られるスペクトルと、の組み合わせを備える複数のスペクトルを形成する過程を具備する。該方法は更に、各々が該複数のスペクトルのランダムな選択を有する複数の第 1 サブセット ( first subset ) のスペクトルを形成する過程と、該第 1 サブセットに含まれない該複数のスペクトルの対応する第 2 サブセット ( second subset ) のスペクトルを規定する

40

50

過程と、を具備する。該方法は更に、各第1サブセットのスペクトルについて、(a)各スペクトルに対応する既知の被検体の濃度を使って校正ベクトルを発生する過程と、(b)該発生された校正ベクトルを使って、対応する第2サブセットの各スペクトルから被検体量を推定する過程と、そして(c)該推定された被検体量と既知の被検体量の間のサブセット平均誤差(subset-average error)を決定する過程と、を具備する。該方法は更に、該平均校正值の使用により得られる誤差の分散を最小化するために、該校正ベクトルと、各サブセットのスペクトルからの決定される平均誤差と、から平均校正ベクトル(average calibration vector)を計算する過程を具備する。この方法の実施では、該サンプルは血液、血漿(plasma)、血液成分(複数を含む)、間質液、又は尿、の様な材料サンプルを含んでよい。該サンプルのスペクトルは侵襲性無しで得られることが可能である。該サンプルのスペクトルは赤外線スペクトル、中赤外線スペクトル、及び/又は近赤外線とすることが出来る。1実施例では、該校正ベクトルは該決定されたあり得るインターフェレントのスペクトルに直角である必要はない。該校正ベクトルは該決定されたあり得るインターフェレントの存在による校正の誤差を最小化出来る。

10

20

30

40

50

#### 【0021】

1実施例は、1つ以上の識別されたインターフェレントを有するサンプルのスペクトルから被検体の量を推定する平均校正ベクトル(average calibration vector)を発生する方法の実施をプロセッサに命ずる1つ以上のコンピュータ読み出し可能なコードセグメントを担うキャリア媒体を有する。該方法は、各々が(i)各この様なスペクトルが付随既知被検体濃度を有する複数のインターフェレント無しのスペクトルの1つと、そして(ii)該1つ以上のインターフェレントのあり得る量のランダムな組み合わせから得られるスペクトルと、の組み合わせを各々が備える複数のスペクトルを形成する過程を具備する。該方法は更に、各々が該複数のスペクトルのランダムな選択を有する複数の第1サブセットのスペクトルを形成する過程と、該第1サブセットに含まれない該複数のスペクトルの対応する第2サブセットのスペクトルを規定する過程と、を具備する。該方法は更に、各第1サブセットのスペクトルについて、(a)各スペクトルに対応する既知の被検体の濃度を使って、校正ベクトルを発生する過程と、(b)該発生された校正ベクトルを使って、対応する第2サブセットの各スペクトルから被検体量を推定する過程と、そして(c)該推定された被検体量と既知の被検体量の間のサブセット平均誤差を決定する過程と、を具備する。該方法は更に、該平均校正值の使用により得られる誤差の分散を最小化するために、該校正ベクトルと、各サブセットのスペクトルからの決定された平均誤差と、から平均校正ベクトルを計算する過程を具備する。この方法の実施では、該サンプルは血液、血漿、血液成分(複数を含む)、間質液、又は尿の様な、材料サンプルを含んでよい。該サンプルのスペクトルは侵襲性無しに得られることが可能である。該サンプルのスペクトルは赤外線スペクトル、中赤外線スペクトル、及び/又は近赤外線スペクトルとすることが出来る。1実施例では、該校正ベクトルは該決定されたあり得るインターフェレントのスペクトルに直角である必要はない。該校正ベクトルは該決定されたあり得るインターフェレントの存在による校正の誤差を最小化出来る。

#### 【0022】

1実施例は、測定値からサンプル内の被検体濃度を推定する装置を有し、そこでは該サンプルは該測定値に影響する1つ以上のインターフェレントを含んでもよい。該装置は、該測定値へのあり得るインターフェレントのサンプル内の存在を決定する手段と、該決定されたあり得るインターフェレントの存在による該測定値の誤差を減じる校正值を決定する手段と、を具備する。該装置は更に、前記校正值を前記測定値に適用する手段と、そして前記校正された測定値に基づき前記被検体濃度を推定する手段と、を具備することが出来る。該測定は人から行うことが出来るが、そこではあり得るインターフェレントの存在を決定する手段と、そして校正值を決定する手段と、の両者は該測定値を母集団測定値と比較する手段を有し、そこでは該決定は該母集団が該人を含むことを要求しない。該測定値は材料サンプルから得られたスペクトルを含み、該スペクトルは赤外線スペクトル、近

赤外線スペクトル又は中赤外線スペクトルとすることが出来る。該測定値は又材料サンプルから侵襲性無しに得られたスペクトルを含むことが出来る。該材料サンプルは下記、すなわち、血液、血漿又は血液の他の成分（複数を含む）、間質液、又は尿、の少なくとも1つを含んでよい。該校正値は該決定されたあり得るインターフェレントのスペクトルに直角である必要はないベクトルとすることが出来る。該校正値を決定する手段は該決定されたあり得るインターフェレントの存在による校正値の誤差を最小化出来る。

【0023】

1 実施例は、該サンプルの測定値から該サンプル内の被検体の濃度を推定する装置を有する。該装置は、該サンプル内の被検体の測定値への1つ以上のあり得るインターフェレントを、該測定値に基づき、識別する手段と、該1つ以上のあり得るインターフェレントに帰することが出来る誤差を減じる校正値を計算する手段と、該校正値を該測定値に適用する手段と、そして該サンプル内の該被検体濃度を、該校正された測定値に基づき、推定する手段と、を具備する。該測定値は材料サンプルから得られたスペクトルを含み、該スペクトルは赤外線スペクトル、近赤外線スペクトル又は中赤外線スペクトルとすることが出来る。該測定値は又材料サンプルから侵襲性無しに得られたスペクトルを含むことが出来る。該材料サンプルは下記、すなわち、血液、血漿又は血液の他の成分（複数を含む）、間質液又は尿、の少なくとも1つを含むことが出来る。該被検体はブドウ糖を含むことが出来る。

10

【0024】

1 実施例は被検体検出システムを有する。該システムは、サンプル内の被検体の測定値に関する情報を提供するように構成されたセンサーと、プロセサーと、そしてストアードプログラムインストラクション（stored program instructions）と、を具備する。該ストアードプログラムインストラクションは、該システムが、（a）該サンプル内の被検体の測定値への1つ以上のあり得るインターフェレントを、該測定値に基づき、識別し、（b）該1つ以上のあり得るインターフェレントに帰することが出来る誤差を減じる校正値を計算し、（c）該校正値を該測定値に適用し、そして（d）該サンプル内の該被検体濃度を、該校正された測定値に基づき、推定するよう、該プロセサーにより実行可能である。

20

【0025】

1 実施例は被検体検出システムを含む。該システムは、サンプル内の被検体の測定を行うために有用な情報を集めるよう構成されたセンサーと、プロセサーと、そしてソフトウェアと、を具備する。該ソフトウェアは、該システムが該測定値へのあり得るインターフェレントの該サンプル内の存在を決定し、そして該決定されたあり得るインターフェレントの存在による該測定値の誤差を減じる校正値を決定するよう、該プロセサーにより実行可能である。

30

【0026】

1 実施例は材料サンプルを分析する装置を有する。該装置は、被検体検出システムと、該被検体検出システムとの動作적契合（operative engagement）用に構成されたサンプル要素（sample element）と、を具備する。該サンプル要素は材料サンプルを含むための内容積（internal volume）を有するサンプル室（sample chamber）を備える。該被検体検出システムはプロセサーとストアード（stored）プログラムインストラクション（program instructions）とを有する。該プログラムインストラクションは、材料サンプルが該サンプル室内に位置付けられ、そして該サンプル要素が該被検体検出システムと動作的に契合した時、該システムが、該被検体濃度の推定へのあり得るインターフェレントの存在を決定し、そして該決定されたあり得るインターフェレントの存在による該推定の誤差を減じる校正値を決定することにより、被検体濃度の推定へのあり得るインターフェレントの存在下で該システムが該材料サンプル内の該被検体の推定される濃度を計算するよう、該プロセサーにより実行可能である。

40

【0027】

50

ここで示される或る部品、側面又は特徴を指示するために図中で参照記号が使われるが、2つ以上の図に共通する参照記号はここに示される類似の部品、側面又は特徴を指示する。

【実施例 1】

【0028】

下記で或る実施例又は例が開示されるが、ここで開示される発明は、特定的に開示される実施例を超えて、本発明の他の代替の実施例及び／又は使用法及びその明らかな変型と等価物に及ぶことは当業者には理解されるであろう。かくして、ここで開示される発明の範囲は下記に説明される特定の開示実施例により限定されるべきでないと考えている。ここで開示される何れの方法又は過程でも、該方法／過程を構成する作動又は動作はどんな適当なシーケンスで行われてもよく、何等かの特定の開示したシーケンスに必ずしも限定されない。種々の実施例を従来技術と対比させる目的で、これらの実施例の或る側面及び利点はここで適当な場所で説明される。勿論、必ずしも全てのこの様な側面又は利点がどんな特定の実施例でも達成されることにはならないことは理解されるべきである。かくして、例えば、種々の実施例が、ここで開示される1つの利点又は利点のグループを達成する又は最適化する仕方で行われてもよいが、他の側面又は利点はここで開示又は示唆される様には必ずしも達成されない、ことは認識されるべきである。

【0029】

幾つかの開示される実施例は、材料サンプル測定値を解析し、インターフェレントの存在下で1つ以上の被検体を定量化するデバイスと方法である。インターフェレントは被検体を求めて分析される材料サンプルの成分を含んでもよく、そこでは該インターフェレントの存在は該被検体の定量化に影響する。かくして、例えば、被検体濃度を決定するためのサンプルのスペクトロスコープ技術の分析では、インターフェレントは該被検体のそれらと重畳するスペクトロスコープ技術的特徴を有する化合物であり得る。この様なインターフェレントの存在は該被検体の定量化に誤差を導入する。特に、インターフェレントの存在は材料サンプル内の関心のある被検体の濃度への測定技術の感度に影響し、該システムが該インターフェレント無しで、又は未知量のインターフェレントの存在下で、校正された時は特に然りである。

【0030】

上記説明のインターフェレントの属性から独立に、又は該属性と組み合わせられて、インターフェレントは内因性 (endogenous) {すなわち、体の内部で発生する (originating within the body)} である又は外因的 (exogenous) である {すなわち、体の外部から導入される又は体の外部で作られる (introduced from or produced outside the body)} と分類され得る。これらのクラスのインターフェレントの例として、被検体ブドウ糖について血液サンプル {血液成分サンプル又は血漿 (blood plasma) サンプル} の分析を考える。内因性インターフェレントは、ブドウ糖の定量化に影響し、身体内に源を有する血液成分を備え、水、ヘモグロビン、血液細胞、及び血液内で自然に起こる何等かの他の成分を含んでもよい。外因性インターフェレントは、ブドウ糖の定量化に影響し、身体の外に源を有する血液成分を有し、口から (orally)、静脈注射で (intravenously)、局所的に (topically)、他で投与 (administered) されるかに拘わらず、医薬品 (medicament)、ドラッグ (drug)、食物又はハーブの様に、人に投与される品目を含む。

【0031】

上記説明のインターフェレントの属性から独立に又はそれと組み合わせられて、インターフェレントは分析中のサンプルの種類内にことによると存在するが、必ずしも存在するとは限らぬ成分を含み得る。医学的治療を受けている患者から抜き取られた血液又は血漿のサンプル分析の例で、アセトアミノフェン (acetaminophen) の様な医薬品はことによるとこのサンプルの種類に入るが、必ずしもこの種類に存在すると限らない。対照的に、水はこの様な血液又は血漿サンプル内に必ずある。

## 【0032】

ここで使われる時、用語「材料サンプル(material sample)」(又は、代わりに「サンプル」)は広い用語であり、その普通の意味で使われ、限定無しに、分析に適したどんな材料も含む。例えば、材料サンプルは全血、血液成分(例えば、血漿又は血清)、間質液、細胞間液(inter cellular fluid)、唾液、尿、汗及び/又は他の有機又は無機材料、又はこれらの材料の何れかの誘導体を含んでもよい。更に進んだ例として、材料サンプルは該身体内で非侵襲的に検出された上記サンプルの何れかを含む。例えば、音響光学的技術を使って得られる様な、音響的測定と組み合わせられてもよい、吸収、放射、又は他の種類の光学的スペクトルが、指、耳、眼、又は何等かの他の身体部分上で得られてもよい。

10

## 【0033】

ここで使われる時、用語「被検体(analyte)」は広い用語であり、その普通の意味で使われ、限定無しに、その存在(presence)又は濃度(concentration)が被検体検出システム(analyte detection system)により該材料サンプル内で探索(sought)される何等かの化学的種(chemical species)を含む。例えば、該被検体(複数を含む)はブドウ糖(glucose)、エタノール、インスリン、水、二酸化炭素、血液酸素(blood oxygen)、コレステロール、ビリルビン(bilirubin)、ケトン、脂肪酸(fatty acids)、リボプロテイン(lipoproteins)、アルブミン(albumin)、尿素(urea)、クレアチニン(creatinine)、白血球(white blood cells)、赤血球(red blood cells)、ヘモグロビン、酸化ヘモグロビン(oxygenated hemoglobin)、一酸化炭素ヘモグロビン(carboxyhemoglobin)、有機分子(organic molecules)、無機分子(inorganic molecules)、処方薬(pharmaceuticals)、チトクローム(cytochrome)、種々のタンパク質及び発色団(chromophores)、マイクロカルシフィケーション(microcalcifications)、電解液、ナトリウム、カリウム、塩素、重炭酸塩そしてホルモンを含むが、それらに限定されない。ここで使われる時、用語「測定(measurement)」は広い用語であり、その普通の意味で使われ、1つ以上の光学的、物理的、化学的、電気化学的又は音響光学的測定を含むが、それらに限定されない。

20

30

## 【0034】

本発明の理解を容易にするため、ここでは、1つ以上の被検体濃度が、該被検体(複数を含む)で識別される1つ以上波長を含む波長でのサンプルのスペクトロスコピーによる測定を使って得られる実施例が論じられる。ここで論じられる実施例は、請求される場合を除けば、一般的に測定値の解析に向けられている或る開示された発明の範囲に限定するようには意図されていない。

## 【0035】

例として、或る開示された方法は、測定値から混合物内の1つの特定の化合物(被検体)の濃度を定量的に推定するため使われ、該混合物は該測定値に影響する化合物(インターフェレント)を含んでいる。或る開示された実施例は、もし各被検体とインターフェレント成分が該測定値内で特性的徴候(characteristic signature)を有するなら、そしてもし該測定値が各被検体とインターフェレントの濃度に関して概略的にアフィン(affine)(すなわち、線形成分とオフセットを含む)であるなら、特に有効である。1実施例では、1つの方法は、被検体の定量的推定を可能にする係数のセットとオフセット値とを推定するアルゴリズムを有する校正過程(calibration process)を備える。もう1つの実施例では、望まれる成分への高度の感度を保持しながら、インターフェレントのランダムなセットに適合するようハイブリッド線形アルゴリズム(hybrid linear algorithm){エイチエルエイ(HLA)}法を修正する方法が提供される。該インターフェレントのランダムなセ

40

50

ットに適合するため使われるデータは ( a ) 可能性ある追加分のファミリーのメンバーの各々の徴候 ( s i g n a t u r e s ) と、 ( b ) もしあれば、各追加分が表れそうな典型的な定量レベル ( t y p i c a l   q u a n t i t a t i v e   l e v e l ) 、である。

#### 【 0 0 3 6 】

かくして、種々の代わりの実施例は、ラマン散乱 ( R a m a n   s c a t t e r i n g ) 、近赤外線スペクトロスコピー的方法、中赤外線スペクトロスコピー的方法の様な他のスペクトロスコピー的測定、電気化学的測定の様な非スペクトロスコピー的測定、又は種々の種類の測定の組み合わせの、ここで開示したそれらの他の、被検体、サンプル又はインターフェレントの存在又は濃度の決定、1つ以上の被検体又はインターフェレントの濃度を変えるために化学的又は物理的に変えられたサンプルの測定、を含むがそれらに限定されず、そして校正用混合物に関する測定を含むが、それに限定されない。

流体のサンプリング / ハンドリング及び被検体検出システム ( F L U I D   S A M P L I N G / H A N D L I N G   A N D   A N A L Y T E   D E T E C T I O N   S Y S T E M S )

#### 【 0 0 3 7 】

ここで開示される或る方法とデバイスは、インターフェレントを含んでもよい材料サンプルの測定値からの1つ以上の被検体の濃度の決定に向けられる。この様な測定の図解的例として、血液又は血漿サンプルの光学的吸収測定値を得るシステムが図 3 , 1 7 , 1 8 及び 1 9 を参照して論じられるが、図 3 は被検体検出システムの 1 実施例を描いており、図 1 7 は材料サンプルを該被検体検出システムへ提供するため使われる流体ハンドリングシステムの略図であり、図 1 8 はサンプリング装置の第 1 実施例の略図であり、そして図 1 9 はサンプリング装置の実施例の詳細を示す略図である。

#### 【 0 0 3 8 】

図 1 7 は流体ハンドリングシステム 1 0 の 1 実施例の略図である。流体ハンドリングシステム 1 0 はスタンド 1 6 で支持され、流体 1 4 で充たされ得る内部を有するコンテナ 1 5 と、カテーテル ( c a t h e t e r ) 1 1 と、そしてサンプリングシステム 1 0 0 と、を備える。流体ハンドリングシステム 1 0 は、該コンテナ、該サンプリングシステム、そして該カテーテルの間の導管 ( c o n d u i t s ) を形成する1つ以上の通路 ( p a s s a g e w a y ) 2 0 を有する。一般に、サンプリングシステム 1 0 0 は、流体 1 4 の様な流体源 ( f l u i d   s u p p l y ) を受け入れ、患者に接続されるよう適合されており、患者 P にカテーテルを挿入 ( c a t h e t e r i z e ) するため使われるカテーテル 1 1 を含むが、それに限定はされない。流体 1 4 は塩水 ( s a l i n e ) 、乳酸加リンガー溶液 ( l a c t a t e d   R i n g e r ' s   s o l u t i o n ) 、又は水の様な患者への注入用流体を含むが、それに限定されない。その様に接続されると、該サンプリングシステム 1 0 0 は患者に流体を提供することが出来る。加えて、サンプリングシステム 1 0 0 は又カテーテル 1 1 及び通路 2 0 を通して患者から、血液の様な、サンプルを抜き取り ( d r a w i n g ) 、該抜き取られたサンプルの少なくとも 1 部分を分析 ( a n a l y z i n g ) することが出来る。サンプリングシステム 1 0 0 は、血漿ブドウ糖 ( b l o o d   p l a s m a   g l u c o s e ) 、血液尿素窒素 ( b l o o d   u r e a   n i t r o g e n ) { ビーユーエヌ ( B U N ) } 、ヘマトクリット ( h e m a t o c r i t ) 、ヘモグロビン、又は乳酸塩 ( l a c t a t e ) 、のレベルの1つ以上を含むが、それらに限定されない抜き取りサンプルの特性を測定する。オプションとして、サンプリングシステム 1 0 0 は、患者血圧、該サンプリングシステム内の圧力変化、又はサンプル抜き取り速度 ( s a m p l e   d r a w   r a t e ) を含むがそれらに限定されない他の患者又は装置関連情報を測定するため他のデバイス又はセンサーを有する。

#### 【 0 0 3 9 】

或る実施例では、サンプリングシステム 1 0 0 は、ここで開示される或る方法を行うよう実行するか、又は行うよう命じられ得るプロセッサを含むか又はそれと通信する。かくして、例えば、サンプリングシステム 1 0 0 の 1 実施例は、患者 P からの血液サンプルか

らの被検体測定値を決定するためデバイス又はセンサーの測定値を解析するようプログラムされた、又は解析するプログラムを備えた、1つ以上のプロセッサ（示されてない）を有する。

#### 【0040】

特に、図17は、患者コネクタ110、流体ハンドリング及び分析装置140及びコネクタ120を有するサンプリングシステム100を示す。サンプリングシステム100は、通路、流体制御及び測定デバイスの組み合わせと、流体を導き、サンプルし、そして分析する分析デバイスと、を有してもよい。サンプリングシステム100の通路20は、コネクタ120から流体ハンドリング及び分析装置140までの第1通路111と、該流体ハンドリング及び分析装置から患者コネクタ110までの第2通路112と、そして該患者コネクタから該流体ハンドリング及び分析装置までの第3通路113と、を有する。例えば、通路111、112そして113の、1つ以上の通路を有する通路20の参照法は、本システムの議論を容易にするため提供される。通路が1つ以上の別々の部品を有してもよく、ポンプ、弁、マニフォールド（manifolds）、そして分析機器を含むが、それらに限定されない他の介入部品を有してもよいことは理解されよう。

10

#### 【0041】

ここで使われる時、用語“通路（passageway）”は広い用語であり、その普通の意味で使われ、表立って述べられた場合を除けば限定無しに、導管（conduit）として作用するよう流体が通過する、材料を突き抜けたどんな開口部を含んでもよい。通路は、柔軟な、堅い又は部分的に柔軟なチューブ、開口部を有する積層構造体（laminated structures）、材料を通るボア（bores）、又は導管及びその何等かの組み合わせ又は接続体（connections）として作用するどんな他の構造体も含むが、それらに限定されない。患者へ流体を提供する又は血液を輸送するため使われる通路の内面は、好ましくはシリコン（silicone）、ポリエーテルエーテルケトン（polyetheretherketone）{ピーイーイーケー（PEEK）}、又はポリエチレン（polyethylene）{ピーイー（PE）}を含むが、それらに限定されない生体適合性の材料（biocompatible materials）であるのがよい。好ましい通路の1つの種類は生体適合性材料で形成された流体接触面を有する柔軟なチューブである。又通路は、ここで使われる時、接続されると通路を形成する分離可能な部分を有する。

20

30

#### 【0042】

内側通路面は、流体流れから生じる摩擦を妨げる（clot）又は減じるよう血液の能力に影響するコーティングの様な、該導管の或る特性を向上する種々の種類のコーティングを有してもよい。コーティングは、分子又はイオン処理（molecular or ionic treatments）を有してもよいが、それらに限定されない。

#### 【0043】

ここで使われる時、用語“コネクタ（connector）”は広い用語であり、その普通の意味で使われ、表立って述べられる場合を除けば限定無しに、該コネクタの両側上で連通を提供するために通路又は電線を接続するデバイスを含む。ここで考慮された或るコネクタは流体が通過してもよい何等かの開口部を接続するデバイスを含む。或る実施例では、又コネクタは、実施例の幾つかで説明される様に、流体の測定、制御、そして用意のためにデバイスを収容（house）してもよい。

40

#### 【0044】

流体ハンドリング及び分析装置140は、次に説明される様に、通路20を通しての流体の流れと、患者Pから抜き取られたサンプルの分析と、を制御してもよい。流体ハンドリング及び分析装置140はディスプレイ141と、ボタン143の様な入力デバイスと、を有する。ディスプレイ141は流体ハンドリング及び分析装置140により行われる分析の動作又は結果に関する情報を提供する。1実施例では、ディスプレイ141は流体ハンドリング及び分析装置140へ情報を入力するため使われるボタン143の機能を示す。流体ハンドリング及び分析装置140に入力されてもよい、又はそれにより得られて

50



もよい情報は、必要な注入又は投薬速度 (required infusion or dosage rate)、サンプリング速度、又は患者の識別番号又は医学的情報を含むがそれらに限定されない患者の特定情報、を含むがそれらに限定されない。他の代わりの実施例では、流体ハンドリング及び分析装置 140 は、通信ネットワーク、例えば、医学的条件、投与されつつある Medikation (medications being administered)、実験室血液報告 (laboratory blood reports)、性、及び体重を含むが、それらに限定されない患者の特定情報を有する病院通信ネットワーク (hospital communication network)、上で患者 P に関する情報を得る。流体ハンドリングシステム 10 の使用法の 1 例として、図 17 は患者 P に接続されたカテーテル 11 を示す。

10

#### 【0045】

次に論じられる様に、流体ハンドリングシステム 10 は患者の静脈又は動脈にカテーテルを挿入する。サンプリングシステム 100 はコンテナ 15 及びカテーテル 11 に解除可能に接続可能である。かくして、例えば、図 17 は、該コンテナへの又はそれからの流体の通路を提供するチューブ 13 を有するコンテナ 15 と、患者の外部のチューブ 12 を有するカテーテル 11 を示す。コネクタ 120 はチューブ 13 と通路 111 を合体させるよう適合されている。患者コネクタ 110 はチューブ 12 を合体させ、通路 112 と 113 との間の接続を提供するよう適合されている。

#### 【0046】

又患者コネクタ 110 は通路 112 及び 113 を通る流れを制御し、導き、処理し、又は他の仕方で影響するデバイスをも有してもよい。或る実施例では、患者コネクタ 110 と流体ハンドリング及び分析装置 140 の間で信号を交換するために、1 つ以上の制御線又は電線 114 が提供される。図 17 に示す様に、サンプリングシステム 100 は又通路 112 及び 113 そして存在する時は、電線 114 を有してもよい。装置 140 と患者コネクタ 110 間の該通路及び電線は、限定無しに、バンドル 130 と呼ばれる。

20

#### 【0047】

種々の実施例では、流体ハンドリング及び分析装置 140 及び / 又は患者コネクタ 110 は、弁及びポンプを含むがそれらに限定されない流体制御要素 (fluid control elements) と、圧力センサー、温度センサー、ヘマトクリット (hematocrit) センサー、ヘモグロビンセンサー、比色計センサー (colorimetric sensors)、そしてガス (gas) { 又は " 泡 (bubble) " } センサーを含むがそれらに限定されない流体センサーと、ガスインジェクター (gas injectors)、ガスフィルター、そして血漿セパレーター (blood plasma separators) を含むがそれらに限定されない流体調整要素 (fluid conditioning elements) と、そして該サンプリングシステム内、又はサンプリングシステム 100 と無線ネットワーク (wireless network) の間で情報の伝送を可能にする無線通信デバイスと、を含むがそれらに限定されない他の要素 (図 17 には示されていない) を有する。

30

#### 【0048】

1 実施例では、患者コネクタ 110 は、何時血液が該コネクタ端で流体 14 を排出 (displaced) させたかを決定するデバイスをも有し、かくして何時サンプルがサンプリング用に通路 113 を通って抜き取られるよう利用可能になるかの指示を提供する。患者コネクタ 110 に於けるこのようなデバイスの存在はチューブ 12 の現実の長さに無関係にサンプル分析のための流体ハンドリングシステム 10 の動作を可能にする。従って、バンドル 130 は、空気を含めた流体、又は患者コネクタ 110 と流体ハンドリング及び分析装置 140 との間の情報通信、を提供する、かつ、1 つ以上の他の通路及び / 又はワイヤを含むが、それらに限定されない要素をも有してもよい。

40

#### 【0049】

サンプリングシステムの 1 実施例 100 では、該通路及びバンドルのライン 130 は患者 P の近くに患者コネクタ 110 を配置することを可能にする程充分に長く、例えばチ

50

チューブ 12 は 0.1 から 0.5 m より短い、或いは好ましくは約 0.15 m の長さを有し、流体ハンドリング及び分析装置 140 は便利な距離に、例えば、近くのスタンド 16 上に配置される。かくして、例えば、バンドル 130 は長さが 0.3 から 3 m、又はより好ましくは 1.5 から 3.0 m であるのがよい。患者コネクタ 110 及びコネクタ 120 はそれぞれチューブ 12 及び 13 への嵌合に適合した取り外し可能なコネクタを有することが要求はされないが、好ましい。かくして、1 実施例では、コンテナ 15 / チューブ 13 及びカテーテル 11 / チューブ 12 は共に標準医学部品であり、サンプリングシステム 100 は流体ハンドリングシステム 10 からの該コンテナ及びカテーテルの 1 つ又は両者の容易な接続及び遮断を許容する。

#### 【0050】

サンプリングシステム 100 のもう 1 つの実施例では、チューブ 12 及び 13 と、通路 111 及び 112 の実質部分と、は近似的に同じ内部断面積を有する。通路 113 の内部断面積が通路 111 及び 112 のそれより小さいことが、必要とはされないが、好ましい。次に説明される様に、該面積差は、流体ハンドリングシステム 10 が血液の小サンプル容積を患者コネクタ 110 から流体ハンドリング及び分析装置 140 へ転送することを可能にする。

#### 【0051】

かくして、例えば、1 実施例では、通路 111 及び 112 は 0.3 mm から 1.50 mm の内径を有する、より好ましくは 0.60 mm から 1.2 mm の径を有するチューブから形成される。通路 113 は 0.3 mm から 1.2 mm の内径を有する、又はより好ましくは 0.6 mm から 1.2 mm の内径を有するチューブから形成される。

#### 【0052】

図 17 は患者を流体ソース (fluid source) へ接続するサンプリングシステム 100 を示すが、本開示の範囲はこの実施例に限定されるようは意図されてない。代替の実施例はより多くの又はより少ない数のコネクタ又は通路を有するが、それに限定はされず、或いは該コネクタは流体ハンドリングシステム 10 内の異なる場所そして代替の流体通路に配置されてもよい。かくして、例えば、通路 111 及び 112 は 1 つのチューブから形成されてもよく、或いは、例えば分岐を含む 2 つ以上の結合されたチューブから、サンプリングシステム 100 内の他のチューブまで形成されてもよく、そして / 又は注入する又は患者からのサンプルを得るための追加の分岐があってもよい。加えて、患者コネクタ 110 と、コネクタ 120 とそしてサンプリングシステム 100 は、下記で説明される様に流体の流れを制御するよう代わりに追加のポンプ及び / 又は弁を有する。

#### 【0053】

図 18 は、患者 P からの血液を分析するよう構成されたサンプリングシステム 100 の略図であり、該システムは下記で更に詳述することを除けば、図 17 で図解されたサンプリングシステムの実施例と概ね類似している。可能な所では、図 17 及び 18 の実施例の描写では同様な要素は同一参照数字で識別されている。図 18 では、患者コネクタ 110 はサンプリング組立体 220 及びコネクタ 230 と、通路 111 及び 113 そして電線 114 の部分と、を含むとして、そして流体ハンドリング及び分析装置 140 はポンプ 203 と、サンプリングユニット 200 と、そして制御器 210 とを含むとして、示している。通路 111 はコネクタ 120 及びポンプ 203 の間の流体の連通を提供し、通路 113 はポンプ 203 及びコネクタ 110 の間の流体の連通を提供する。次に幾つかの実施例で説明する様に、サンプリングユニット 200 は 1 つ以上の通路、ポンプ及び / 又は弁を有してもよく、サンプリング組立体 220 は通路、センサー、弁、及び / 又はサンプル検出デバイスを有してもよい。

#### 【0054】

制御器 210 はサンプリング組立体 220 内のセンサー及びデバイスから、サンプリングユニット 200 内のセンサー及び分析機器から、の情報を集め、そして調和 (coordinated) した信号をサンプリング組立体 220 内の制御ポンプ 230、そして、

10

20

30

40

50

もしあれば、ポンプ及び弁へ提供する。かくして、例えば、制御器 210 は電線 114 を通してポンプ 203、サンプリングユニット 200、そしてサンプリング組立体 220 と通信する。

#### 【0055】

制御器 210 は又メモリー 212 へのアクセスを有するが、該メモリーは、ここで説明する方法の 1 つ以上に依りサンプリングユニット 200 内のセンサー及び分析機器からの測定値を解析するためのプログラム用インストラクションの幾つか又は全てを有している。オプションとして、制御器 210 及び / 又はメモリー 212 は、ここで説明する方法の 1 つ以上を達成するためのプログラム用インストラクションを提供する、メディア M を受け入れるメディアリーダー (media reader) 214 及び / 又は通信リンク 216、へのアクセスを有する。メディア M は DVD 又は CD-ROM の様な光学的メディアを有するがそれに限定されない。通信リンク 216 は有線の又は無線のインターネット接続を有するが、それに限定されない。

10

#### 【0056】

或る実施例では、制御器 210 は、測定値分析、インターフェレント決定、及び / 又は校正定数発生の開示された方法を有するが、それらに限定されないここで説明される方法の何れか 1 つ又は組み合わせを行うために、メモリー 212、メディアリーダー 214、及び / 又は通信リンク 216 を通してプログラム用インストラクションを有するか又は提供される。代わりに通信リンク 216 は、ここで説明される方法の 1 つ以上の動作にサンプリングユニット 200 からの測定値を提供するため使われる。

20

#### 【0057】

他の実施例では、通信リンク 216 は患者の特定の情報を含むコンピュータへの接続を確立するが、該情報はここで説明される或る方法により使われてもよい。かくして、例えば、被検体濃度の決定に影響する患者の医学的条件又はパラメーターに関する情報が、分析に役立つよう、患者の特定の情報を含むコンピュータからメモリー 212 へ転送されてもよい。この様な患者の特定の情報の例は、被検体 (複数を含む) の現在及び / 又は過去の濃度及び / 又は他の分析機器で決定されたインターフェレント (複数を含む) を含むが、それらに限定されない。

#### 【0058】

流体ハンドリング及び分析装置 140 は前方方向 (患者の方へ) 及び逆方向 (患者から離れる方へ) に汲む (pump) 能力を有する。かくして、例えば、ポンプ 203 は流体 14 を患者 P 内へ導くか又は患者 P からの血液サンプルの様なサンプルをカテーテル 11 からサンプリング組立体 220 へ抜き取ってもよく、更にそれは通路 113 を通してサンプリングユニット 200 へ分析用に導かれる。好ましくは、ポンプ 203 は患者血管ライン (patient vascular line) を開くよう保つのに少なくとも十分な前方流れ速度を提供するのがよい。1 実施例では、該前方流れ速度は 1 から 5 ml/h である。逆方向動作時、流体ハンドリング及び分析装置 140 は患者からサンプリング組立体へそして通路 113 を通してサンプルを抜き取る能力を有する。1 実施例では、ポンプ 203 は、該サンプリング組立体が薄められない血液サンプル (undiluted blood sample) を有することを保証するために、好ましくは該サンプリング組立体を過ぎる十分な距離だけ、サンプリング組立体 220 へ血液を抜き取る逆流を提供するのがよい。1 実施例では、通路 113 は 25 から 200 マイクロメートルの、好ましくは 50 から 100 マイクロメートルの、内径 (inside diameter) を有するのがよい。サンプリングユニット 200 はサンプリング組立体 220 から小さなサンプル、例えば、10 から 100 マイクロリッターの血液を、より好ましくは概略 40 マイクロリッターの容積の血液を、抽出する。

30

40

#### 【0059】

1 実施例では、ポンプ 203 は、通路 111 の柔軟な部分上で作用する方向を制御可能なポンプである。1 つの方向を制御可能なポンプの例は、2 方向の流れを提供する弁と協力して働く可逆蠕動ポンプ (reversible peristaltic pump)

50

）又は２方向性ポンプを含むが、それらに限定されない。代替の実施例では、ポンプ２０３は、シリンジ（syringe）の様な容積型ポンプを含むがそれに限定されないポンプ及び／又は通路１１１を通る双方向性流れ制御を提供する弁の組み合わせを含む。

#### 【００６０】

制御器２１０は、流体ハンドリングシステム１０の動作を制御し、流体ハンドリング及び分析装置１４０からのサンプル測定値を分析するために１つ以上のプロセッサを有する。又制御器２１０はボタン１４３からの入力を受け入れ、ディスプレイ１４１上に情報を提供する。オプションとして、制御器２１０は、有線又は無線通信システム、例えば、患者情報用病院ネットワーク（hospital network for patient information）、と双方向通信（bi-directional communication）する。該１つ以上のプロセッサを有する制御器２１０は、流体ハンドリング及び分析装置１４０内に配置されたか、又は該ユニットへネットワーク化（networked）されたか、何れかの１つ以上のプロセッサを有してもよい。

10

#### 【００６１】

制御器２１０による流体ハンドリングシステム１０の制御は、患者へ注入（infuse）する、及びサンプルを、見本に取る、用意する、そして分析する、ための流体流れの制御を含むが、それに限定されない。流体ハンドリング及び分析装置１４０により得られた測定値の解析は、患者特定情報に関するデータベースから得られた情報から、又は装置１４０による測定値の分析で使われる、制御器２１０へネットワーク上で提供された情報から、入力された患者特定情報に基づくサンプルの分析を含むがそれに限定されない。

20

#### 【００６２】

流体ハンドリングシステム１０は次の様に注入（infusion）と患者血液のサンプリングとを提供する。流体１４を有するバッグ１５及び患者Ｐに接続された流体ハンドリングシステム１０を用いて、制御器２１０は該流体を患者に導く動作ポンプ２０３により患者に注入する。かくして、例えば、１実施例では、該制御器はサンプルを抜き取るポンプ２０３を動作させることによりそのサンプルが患者から得られるよう導く。１実施例では、ポンプ２０３はサンプルをサンプリング組立体２０３へ提供するのに十分な予め決められたサンプル容積を抜き取る。もう１つの実施例では、ポンプ２０３は、サンプルが患者コネクタ１１０に到着したことをサンプリング組立体２２０内のデバイスが示すまでサンプルを抜き取る。例として、１つのこのような指示がサンプルのカラーの変化を検出するセンサーにより提供される。もう１つの例は、通路１１１内の材料の変化を示すデバイスの使用であり、該変化は、流体１４の量の減少、該流体量の時間での変化（change with time in the amount of fluid）、ヘモグロビンの量のメジャー（measure）又は該通路内の流体から血液への変化の指示、を含むがそれらに限定されない。

30

#### 【００６３】

該サンプルがサンプリング組立体２２０に到着すると、制御器２２０は、サンプリング組立体２２０からサンプリングユニット２００内へ該サンプルを抜く動作信号をサンプリングシステム１００（示されてない）内の弁及び／又はポンプへ提供する。サンプルがサンプリングユニット２００の方へ抜かれた後、制御器２１０は該患者への注入を再開（resume）する信号をポンプ２０３へ提供する。１実施例では、制御器は、該サンプルがサンプリング組立体２２０から抜かれつつある間に該患者への注入を再開する信号をポンプ２０３へ提供する。代替の実施例では、制御器２１０は、該サンプルがサンプリング組立体２２０から抜かれつつある間、該患者への注入を停止する信号をポンプ２０３へ提供する。もう１つの代替の実施例では、制御器２１０は、該サンプルがサンプリング組立体２２０から抜かれつつある間、該患者から血液を抜くことを遅くする信号をポンプ２０３へ提供する。

40

#### 【００６４】

もう１つの代替の実施例では、制御器２１０は、通路又は逆ポンピング中（reverse pumping）のカテーテル挿入された血管の中の障害物（obstruct

50

ions)の指示をモニターし、それに応じてポンプ203のポンピングの速度及び/又は方向を適切化する。かくして、例えば、ポンプされつつあるコラップス(collapse)し、又はコラップスさせられ(collapsed)、カテーテル挿入された血管の障害のある又はキंकした通路からの障害のある流れは、障害の無い流れより低い圧力に帰着するだろう。1実施例では、障害はサンプリング組立体220内の又は通路20に沿った圧力センサーを使ってモニターされる。もし該圧力がポンピング中に下がり始めるか又は予め決められた値より低い値に達するなら、制御器210は、障害の無いポンピングを再確立する努力の中で、該逆ポンピング速度(reverse pumping rate)を下げるよう、ポンピングを停止するよう、又は前方方向にポンプするよう、ポンプ203に指令(directs)する。

10

#### 【0065】

図19は、下記で更に詳述することを除けば、図17及び18で図解されたサンプリングシステム100の実施例と概ね同様なサンプリングシステム300の詳細を示す略図である。サンプリングシステム300は、チューブ12へ接続するためのコネクタ230、圧力センサー317、比色計センサー(colorimetric sensor)311、第1泡センサー(first bubble sensor)314a、第1弁312、第2弁313、そして第2泡センサー314bを、通路112に沿って有するサンプリング組立体220を備える。通路113は第1弁312と第2弁313の間に位置付けられる合流部(junction)318で、通路111と" T "を形成し、そしてガスインジェクターマニフォールド(gas injector manifold)315と第3弁316を有する。電線114は、比色計センサー311、第1、第2、そして第3弁(312、313、316)、第1及び第2泡センサー(314a、314b)、ガスインジェクター315、そして圧力センサー317から延びる制御及び/又は信号ラインを有する。サンプリングシステム300は又サンプリングユニット200を備えるが、該ユニットは泡センサー321、サンプル分析デバイス330、第1弁323a、ウエーストレセプタクル(waste receptacle)325、第2弁323b、そしてポンプ328を有する。通路113はウエーストライン(waste line)324とポンプライン327を形成するため" T "を形作る。

20

#### 【0066】

サンプリングシステム100のセンサーは、サンプルが通って流れる通路であるが、該通路の壁を通して検出する、該通路を受け入れるよう適合していることが、必ずしも必要ではないが、好ましい。次に説明する様に、この配置は、該センサーが再使用出来ること、そして該通路が使い捨て出来ることを可能にする。該通路はスムーズで、血液を損傷させる又は血液のスムーズな流れを妨げる突然の寸法変化が無いことも、必ずしも必要ではないが、好ましい。加えて、患者から分析器まで血液を送達する該通路は、流体がよどみ(stagnate)、該通路を通して輸送されないことを可能にする隙間又は寸法変化を含まないことが好ましい。

30

#### 【0067】

1実施例では、その上に弁312、313、316、そして323が通路に沿って位置するそれぞれの通路は、柔軟なチューブであり、弁312、313、316、そして323は1つ以上の可動面がそこを通る流れを制限するか又は停止させるため該チューブを圧縮する"ピンチバルブ(pinch valve)"である。1実施例では、該ピンチバルブは1つ以上の可動面を有し、該面は一緒に動き、そこを通る流れを停止させるために柔軟な通路をピンチするよう駆動される。ピンチバルブの例は、例えば、モデルピーブイ256低電力ピンチバルブ(Model PV256 Low Power Pinch Valve){インステックラボラトリー社、プリムスミーティング、ピーエイ(Intech Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA)}を含む。代わりに、弁312、313、316そして323の1つ以上はそれらのそれぞれの通路を通る流れを制御するための他の弁であってもよい。

40

#### 【0068】

50

比色計センサー 3 1 1 は通路 1 1 1 の部分を受け入れるか又は形成して、該通路内の血液の存否の指示を提供する。1 実施例では、比色計センサー 3 1 1 は制御器 2 1 0 が流体 1 4 と血液とを区別することを可能にする。好ましくは、比色計センサー 3 1 1 は血液を検出するチューブ又は他の通路を受けるよう適合されるのがよい。これは、例えば、使い捨て可能なチューブが再利用可能な比色計センサー内へ又はそれを通るよう置かれることを可能にする。代替の実施例では、比色計センサー 3 1 1 は泡センサー 3 1 4 b に隣接して配置される。比色計センサーの例は、例えば、イントロテックインタナショナル (Introtek International) {エッジウッド、エヌジェイ (Edgewood, NJ)} から入手可能な光学的血液リーク / 血液対塩水検出器 (Optical Blood Leak / Blood vs. Saline Detector) を含む。

10

#### 【0069】

サンプリングシステム 3 0 0 は、ここでは、それに限定はしないが、" 泡 (bubble) " と呼ばれる、ガスを通路 1 1 3 内に噴射する。特に、サンプリングシステム 3 0 0 は、各々が液体により分離された 1 つ以上の泡を通路 1 1 3 内に噴射するため、合流部 (junction) 3 1 8 に、又はその近くにガスインジェクターマニフォールド (gas injector manifold) 3 1 5 を有する。該泡の使用は、希釈剤 (dilution) を用いた分析用サンプルの送達時、及びサンプル間の通路の清掃用、の両面で、それらが通路を流れる時液体の長手方向の混合を防止する点で有用である。かくして、例えば、通路 1 1 3 内の流体は、1 実施例では、泡により分離されたサンプル S 又は流体 1 4、又はそれら間の泡により各々が分離された多数容積の液体、の様に、2 つの容積の液体を有する。

20

#### 【0070】

泡センサー 3 1 4 a、3 1 4 b そして 3 2 1 は各々通路 1 1 2 又は 1 1 3 の部分を受け入れ又は形成し、空気の存在又は通路を通しての流体の流れと空気の流れの間の変化の指示を提供する。泡センサーの例は、通路内で液体からの小さな泡又はフォーム (foam) の差を検出出来る超音波又は光学的センサーを含むが、それらに限定はされない。1 つのこの様な泡検出器はエムイーシーシリーズ空気泡 / 液体検出センサー (MEC Series Air Bubble / Liquid Detection Sensor) {イントロテックインターネショナル、エッジウッド、エヌワイ (Introtek International, Edgewood, NY)} である。好ましくは、泡センサー 3 1 4 a、3 1 4 b そして 3 2 1 の各々が泡を検出するためにチューブ又は他の通路を受けるよう適合されているのがよい。これは、例えば、使い捨て出来るチューブが再利用可能な泡センサーを通るよう置かれることを可能にする。

30

#### 【0071】

圧力センサー 3 1 7 は通路 1 1 1 の部分を受け入れ又はそれを形成し、該通路内の流体の指示又は測定を提供する。圧力センサー 3 1 7 とカテーテル 1 1 の間の全ての弁が開くと、圧力センサー 3 1 7 は患者のカテーテルを挿入された血管内の圧力の指示又は測定値を提供する。方法の 1 実施例では、圧力センサー 3 1 7 の出力はポンプ 2 0 3 の動作を調整するため制御器 2 1 0 に提供される。かくして、例えば、圧力センサー 3 1 7 により予め決められた値の上に測定された圧力は適当に動作しているシステムを示すと取られ、該予め決められた値を下回る圧力は、例えば、ブロックされた通路又は血管に依る過剰なポンピング (excessive pumping) を示すと取られる。かくして、例えば、患者 P から血液を抜き取るよう動作するポンプ 2 0 3 を伴いながら、もし圧力センサー 3 1 7 により測定された圧力が正常血圧 (normal blood pressure) の範囲内にあれば、血液は患者から抜き取られつつあると仮定され、ポンピングは続く。しかしながら、もし圧力センサー 3 1 7 により測定された該圧力が或るレベルの下に降下するなら、制御器 2 1 0 はポンプ 2 0 3 に遅くなる又は血管が再び開くよう前進方向で運転されるよう命じる。1 つのこの様な圧力センサーはデルトラン I V 部品番号デーピーター - 4 1 2 (Delttran IV part number DPT - 4 1 2) {ユ

40

50

タメディカルプロダクト、ミドベイル、ユーター (Utah Medical Products, Midvale, UT) } である。

【0072】

サンプル分析デバイス330はサンプルを受け、分析を行う。幾つかの実施例で、デバイス330は分析用サンプルを用意するよう構成されている。かくして、例えば、デバイス330はサンプル用意ユニット (sample preparation unit) 332と被検体検出システム334を有するが、そこでは該サンプル用意ユニットは患者と被検体検出システムとの間に配置される。一般に、サンプル用意はサンプリングと分析の間で行われる。かくして、例えば、サンプル用意ユニット332は被検体検出から外され、例えばサンプリング組立体220内で行われるか、又は被検体検出システム334に隣接して又はその中で行われてもよい。

10

【0073】

1実施例では、サンプル用意ユニット332は全血サンプルから血漿を除去、分離するか又は血液サンプルから汚染物 (contaminants) を除去し、かくしてフィルター、膜 (membrane)、遠心分離機 (centrifuge) 又はそれらの或る組み合わせを含むが、それらに限定されない1つ以上のデバイスを具備する。血漿の用意は、例えば、光学的測定が、光を散乱 (scatter) させる血液細胞 (blood cells) の様なより少ない粒子で行われることを可能にして、そして/又は該血漿中の被検体濃度の直接的決定を提供する。代わりの実施例では、被検体検出システム334はサンプルを直接分析するよう適合され、サンプル用意ユニット332は要しない。

20

【0074】

検出システム334は、該サンプルを通して透過 (transmitted) されるエネルギーを検出することにより、材料サンプルS内の1つ以上の被検体の濃度を検出するのに特に適合している。図3を参照すると、検出システム334は該システム334の主軸 (major axis) Xに沿って配置されたエネルギーソース20を有する。賦活されると、該エネルギーソース20はエネルギービームEを発生し、該ビームは該エネルギーソース20から該主軸Xに沿って進む。エネルギービームEはソース20から、材料サンプルSを支持する又は含むサンプル要素又はクベット (cuvette) 120を通り過ぎ、次いで検出器145に達する。エネルギービームEのサンプルSとの相互作用が主軸Xに沿う路長 (path length) L上で起こる。検出器145はその上に入射する放射 (radiation) に応答するが、それは電気信号を発生し、該信号を分析用にプロセサ210へ渡すことに依っている。

30

【0075】

検出システム334はサンプルSと相互作用するエネルギーの波長によりサンプルSの測定を提供する。一般に、この測定は種々の波長のビームEを用いて、又はオプション的に広範囲の波長を有するビームEを提供し、測定用のより狭い波長範囲の選択用にソース20と検出器145の間にフィルターを提供することにより、達成される。1実施例では、該エネルギーソース20は赤外線ソース (infrared source) を含み、該エネルギービームEは赤外線エネルギービームを含み、そしてエネルギービームEは、これ又該主軸X上に位置するフィルター25を通過する。該検出器145により渡された信号 (複数を含む) に基づき、該プロセサは、サンプルS内の関心のある被検体 (複数を含む) の濃度、及び/又は、該サンプルを分析するため使われる1つ以上の波長又は波長バンドでのサンプルSの吸光度 (absorbance) / 透過度 (transmittance) 特性 (characteristics)、を計算する。

40

【0076】

該プロセサ210は、該プロセサ210によりアクセス可能なメモリー212内に定在 (residing) するデータ処理アルゴリズム (data processing algorithm) 又はプログラムインストラクション (program instructions) を実行することにより、該濃度 (concentration) (複数を含む)、吸光度 (absorbance) (複数を含む)、透過度 (transm

50

it t a n c e ) ( 複数を含む )、他を計算する。ここで開示される方法の何れかの 1 つ又は組み合わせ ( 測定値解析、インターフェレント決定、及び / 又は校正定数発生の開示された方法を含むが、それらに限定されない ) も、コンピュータネットワークとの通信経由か、又はコンピュータ読み出し可能なメディア ( 示されていない ) を受信することにより、メモリー 2 1 2 又はプロセッサ 2 1 0 へ提供されてもよい。加えて、ここで開示される方法の何れか 1 つ又は組み合わせも、プロセッサ 2 1 0 へ新しい又は更新されたプログラミング、データ、コンピュータ読み出し可能なコード、他を提供することにより更新、変更又は他の仕方で修正されてもよい。

#### 【 0 0 7 7 】

被検体検出システム 3 3 4 の 1 実施例では、フィルター 2 5 は、サンプル S の分析で使用するためのフィルター 2 5 を通過するエネルギービーム E の波長又は波長バンドを、時間の経過に亘り及び / 又は該検出システム 3 3 4 で行われる測定の間、変更することを容易にするために、可変通過帯フィルター ( v a r y i n g - p a s s b a n d f i l t e r ) を具備する。該エネルギービーム E が可変通過帯フィルターで濾過されると、サンプル S の吸収 ( a b s o r p t i o n ) / 透過度 ( t r a n s m i t t a n c e ) 特性は別々の、シーケンシャルな仕方で、多数の波長又は波長バンドで解析される。例として、N の別々の波長 ( 波長 1 から波長 N まで ) でサンプル S を解析することが望まれたと仮定しよう。該検出器 1 4 5 が感応する大抵の又は全ての他の波長 ( 波長 2 - N を含む ) でビーム E を実質的にブロックしながら、該可変通過帯フィルターは最初該エネルギービーム E が波長 1 で通過することを可能にするよう操作又は同調される。該サンプル S の吸収 / 透過度特性はそこで該サンプル S を通過し検出器 1 4 5 に達するビーム E に基づき、波長 1 で測定される。該可変通過帯フィルターは次いで、上記で論議された他の波長を実質的にブロックしながら、該エネルギービーム E が波長 2 で通過することを可能にするよう操作又は同調され、サンプル S は波長 1 で行われた様に波長 2 で解析される。この過程は関心のある全ての波長が該サンプル S を分析するため使われるまで繰り返される。集められた吸収 / 透過度データは次いで該材料サンプル S 内の関心のある被検体 ( 複数を含む ) の濃度を決定するためプロセッサ 2 1 0 により解析される。サンプル S の測定されたスペクトルはここで一般的に  $C_s ( \quad i )$ 、すなわち波長依存スペクトルと呼ばれ、そこでは  $C_s$  は、例えば、 $i$  が行われる測定の番号に亘って及ぶ或る数の波長  $i$  の各々に於ける、又は各々について計算された又は測定された値を有するサンプル S の透過度、吸光度、光学密度、又は光学的特性の何等かの他のメジャーである。該測定値  $C_s ( \quad i )$  は測定値の線形配列であり、代わりに  $C_{s_i}$  と書かれる。

#### 【 0 0 7 8 】

被検体検出システム 3 3 4 のスペクトル領域は解析技術と、関心のある被検体及び混合物 ( a n a l y t e a n d m i x t u r e s o f i n t e r e s t ) に依存する。例えば、吸収スペクトロスコピー技術 ( a b s o r p t i o n s p e c t r o s c o p y ) を使った血液又は血漿内のブドウ糖濃度の測定用の 1 つの有用なスペクトル領域は中赤外線 ( m i d i n f r a r e d ) ( 例えば、約 4 マイクロメートルから約 1 1 マイクロメートル ) である。代替の実施例では、ブドウ糖濃度は近赤外線スペクトロスコピー技術を使って決定される。

#### 【 0 0 7 9 】

システム 3 3 4 の 1 実施例では、エネルギーソース 2 0 は約 4 マイクロメートルから約 1 1 マイクロメートルの範囲の出力を有するビーム E を作る。水はこのスペクトル領域に亘り合計吸収 ( t o t a l a b s o r p t i o n ) への主な寄与者 ( c o n t r i b u t o r ) であるが、約 6 . 8 マイクロメートルから 1 0 . 5 マイクロメートルの血液スペクトルに存在するピーク及び他の構造 ( p e a k s a n d o t h e r s t r u c t u r e s ) は他の血液成分の吸収スペクトルのためである。該 4 から 1 1 マイクロメートルの領域は、ブドウ糖が約 8 . 5 から 1 0 マイクロメートルに強い吸収ピーク構造を有するから、有利であると分かったが、大抵の他の血液成分は 8 . 5 から 1 0 マイクロメートルの範囲では低いそしてフラットな吸収スペクトルを有する。主な例外は水とヘモグロビ



ンであるが、その両者はこの領域でインターフェレントである。

【0080】

システム334により提供されるスペクトルの詳細の量は解析技術と関心のある被検体及び混合物に依る。例えば、ミッドアイアール(mid-IR)吸収スペクトロスコピー技術による血中ブドウ糖の測定はスペクトル領域内の11から25フィルタで達成される。システム334の1実施例では、エネルギーソース20は約4マイクロメートルから約11マイクロメートルの範囲の出力を有するビームEを発生し、フィルタ25はこの範囲内の多数の狭いバンドのフィルタを有し、各々は或る波長又は波長バンドのエネルギーのみがそれを通過することを可能にする。かくして、例えば、1実施例のフィルタ25は、各々が下記、すなわち、 $3\mu\text{m}$ 、 $4.06\mu\text{m}$ 、 $4.6\mu\text{m}$ 、 $4.9\mu\text{m}$ 、 $5.25\mu\text{m}$ 、 $6.12\mu\text{m}$ 、 $6.47\mu\text{m}$ 、 $7.98\mu\text{m}$ 、 $8.35\mu\text{m}$ 、 $9.65\mu\text{m}$ 、そして $12.2\mu\text{m}$ 、の1つと概略等しい公称波長を有する11フィルタを備えるフィルタホイール(filter wheel)を具備する。

10

【0081】

血液サンプルは種々の構成でシステム334により用意され、分析される。1実施例では、サンプルSは、シリンジを使うか、又は血液流れシステム(blood flow system)の部分としてか、何れかで血液を抜き取り、該血液をクベット120内に転送することにより得られる。もう1つの実施例では、サンプルSはシステム334内へ挿入用に適合したクベット120であるサンプルコンテナ内へ抜き取られる。なおもう1つの実施例では、サンプルSは血漿であり、それはクベット120内に置かれる前にフ

20

ィルタ又は遠心分離機により全血から分離された血漿である。

測定解析実施例(MEASUREMENT ANALYSIS EMBODIMENTS)

【0082】

この節はサンプルS内の関心のある被検体(複数を含む)の濃度を計算する、及び/又は被検体濃度の計算のサポートで使われてもよい他のメザーを計算する、ために使われてもよい多数の計算方法又はアルゴリズムを論じる。この節で開示されたアルゴリズムの何れか1つ又は組み合わせは、サンプル又は他の関連メザー内の関心のある被検体(複数を含む)の濃度を計算するために、該被検体検出システム334のプロセッサ210による実行用にアクセス可能であるよう、該メモリー212内に記憶されたプログラムインストール

30

【0083】

ここで開示された或る方法は、インターフェレントのあり得る存在下(in the possible presence of interferent)で、材料サンプル内の被検体濃度の推定(estimation)に向けられている。或る実施例では、ここで開示された方法の何れかの1つ又は組み合わせは、システム334のアクセス可能で実行可能なプロセッサ210であってもよい(any one or combination of the methods disclosed herein may be accessible and executable processor 210 of system 334)。プロセッサ210はコンピュータネットワークに接続され、システム334から得られたデータは、該方法を実施する1つ以上の別のコンピュータへ該ネットワーク上を伝送されることも可能である。該開示された方法は、サンプル測定に関連するデータと、該方法に供給された他の情報(インターフェレントスペクトル、サンプル母集団モデル、そして次に説明されるしきい値を含むが、それらに限定されない)と、の操作を含むことが出来る。特定のアルゴリズムのみならずこの情報の何れか又は全ては、該方法を改良する、又は追加の被検体又はインターフェレントの様な、追加の情報を提供する、ために更新又は変更されてもよい。

40

【0084】

或る開示された方法は"校正定数(calibration constant)"を発生し、それは、測定値により掛け算された時、被検体濃度の推定値を生じる。該校正定

50

数と測定値の両者は数字の配列 (arrays of numbers) を含み得る。該校正定数は、ことによると該サンプル内に存在すると識別されたインターフェレントの存在への該校正の感度を最小化する又は下げるため計算される。ここで開示される或る方法は、1) あり得るインターフェレントの存在を識別し、そして2) 該識別されたインターフェレントに関する、該校正定数を発生する情報を使う、により校正定数を発生する。これらの確かな方法は、該インターフェレントに関連する情報がインターフェレント濃度の推定を含むことを要求せず、それらは該インターフェレントがことによると存在すると識別されることだけを要求する。1実施例では、該方法は、各々が既知の被検体濃度(複数を含む)を有する1セットのトレーニングスペクトルを使い、インターフェレント濃度での推定被検体濃度 (estimated analyte concentration) の変動 (variation) を最小化する校正值を作る。最後の校正定数は被検体濃度(複数を含む)に比例し、平均では、インターフェレント濃度に感応しない (not responsive)。

10

#### 【0085】

1実施例では、該トレーニングスペクトルは、その被検体濃度が決定されるべき個体 (individual) からの何等のスペクトルも含むことを要しない(禁じられてもないが)。すなわち、用語 "トレーニング (training)" は、開示された方法を参照して使われる時、その被検体濃度が推定される個体からの測定値を使うトレーニングを要しない(例えば、該個体から抜き取られた身体流体サンプルを解析することによる)。

20

#### 【0086】

幾つかの用語は、推定過程を説明するためここで使われる。ここで使われる時、用語 "サンプル母集団 (Sample Population)" 広い用語であり、校正值の計算で使われる、換言すれば、校正值の発生方法をトレインするため使われる、測定値を有する、大きな数のサンプルを含むがそれに限定はしない。ブドウ糖濃度のスペクトロスコープ技術的決定を含む実施例用には、サンプル母集団測定値は各々がスペクトル(分析用測定値)と、ブドウ糖濃度(被検体測定値)と、を有することが出来る。1実施例では、サンプル母集団測定値はデータベースに記憶され、ここでは "母集団データベース (Population Database)" と呼ばれる。

#### 【0087】

該サンプル母集団は、関心のある被検体(複数を含む)の測定値へのインターフェレント (interferents to the measurement) を有する材料サンプルの測定値から導かれてもよく、或いはそうでなくてもよい。ここで種々のインターフェレント間で生じる1つの差異は、該インターフェレントが該母集団及び測定されるサンプルの両者にあるか、或いは該サンプルのみにあるか、に基づく。ここで使われる時、用語 "タイプ-Aのインターフェレント (type-A interferent)" は、該サンプル母集団内と、被検体濃度決定用に測定される材料サンプル内と、両者にある被検体と呼ぶ。或る方法では、該サンプル母集団は内因性のインターフェレントのみを含み、如何なる外因的なインターフェレントも含まず、かくしてタイプ-Aのインターフェレントは内因性である。タイプ-Aのインターフェレントの数は該測定値及び関心のある被検体(複数を含む)に依り、一般に、ゼロから非常に大きい数まで数える。該測定されつつある材料サンプル、例えば、サンプルSは該サンプル母集団に無いインターフェレントも含んでもよい。ここで使われる時、用語 "タイプ-Bのインターフェレント" は、1) 該サンプル母集団中には見出されないが、測定されつつある材料サンプル内では見出される(例えば、外因的なインターフェレント)か、又は2) 該サンプル母集団内に自然に見出されるが、該材料サンプル内で異常に高濃度である(例えば、内因性のインターフェレント)か、何れかであるインターフェレントと呼ぶ。タイプ-Bの外因的なインターフェレントの例は薬物治療 (medication) を含み、そしてタイプ-Bの内因性インターフェレントの例は腎不全 (renal failure) を患う人の尿素 (urea) を含む。血中ブドウ糖のミッドアイアールスペクトロスコープ技術の吸収測定の場合では、全ての血液サンプルに水が見出され、かくしてタイプ-Aのインターフェレント

30

40

50

である。静脈薬 (intravenous drug) を取らない個人から成るサンプル母集団と、選択された静脈薬を投与された病院患者から取られた材料サンプルと、については、該選択された薬 (drug) はタイプ - B のインターフェレントである。

【0088】

1 実施例では、1 つ以上のあり得るタイプ - B のインターフェレントのリストはここでは "インターフェレントのライブラリー (Library of interferences)" を形成すると呼ばれ、該ライブラリー内の各インターフェレントは "ライブラリーインターフェレント" と呼ばれる。該ライブラリーインターフェレントは、例えば、内因性インターフェレントの異常に高い濃度を引き起こす医学的条件により、材料サンプル内にある外因的インターフェレント及び内因性インターフェレントを含む。

10

【0089】

血液内に自然に見出される成分に加えて、或る薬 (medicine) 又は違法ドラッグの摂取 (ingestion) 又は注射 (injection) は外因的インターフェレントの非常に高く、急激に変化する濃度に帰着する。これは病院又は救急室患者の血液内の被検体測定の問題に帰着する。血液成分と薬の重なり合うスペクトルの例は、純粹のブドウ糖と、3 つのスペクトルのインターフェレント、特定的には、マンニトール (化学式: ヘキサン - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサノール)、N アセチル L システイン、デキストラン、そしてプロカインアミド { 化学式: 4 - アミノ - N - (2 - ディエチルエミノエチル) ベンザミド } と、の同じ濃度と光路長に於ける吸収係数として、図 1 で図解される。図 2 は、追加の類似濃度の成分、特定的には、該サンプル母集団のブドウ糖濃度の 2 倍と、種々の濃度のマンニトール、N アセチル L システイン、デキストラン、そしてプロカインアミドと、を含む血液について、サンプル母集団血液配合物からの吸収スペクトルの変化の対数を波長の関数として示す。これらの成分の存在は広範囲の波長に亘り吸収に影響すると見られる。先験的知識又は他の種の濃度の独立した測定無し、1 つの種の濃度の決定は問題があることが評価され得る。

20

【0090】

インターフェレントの存在下での被検体の濃度を推定する 1 方法が、サンプルの測定値が得られる第 1 過程 (ブロック 410)、該得られた測定値データが被検体へのあり得るインターフェレントを識別するため分析される第 2 過程 (ブロック 420)、該識別されたあり得るインターフェレントの存在下で被検体濃度を予測するためモデルが発生される第 3 過程 (ブロック 430)、そして該測定値からサンプル内被検体濃度を推定するため該モデルが使われる第 4 過程 (ブロック 440)、として図 4 のフローチャート 400 で提示される。好ましくは、ブロック 430 の過程が、該サンプルがメンバーである一般的母集団内に存在しない該識別されたインターフェレントの存在について誤差が最小化されるモデルを発生するのがよい。

30

【0091】

今度は、スペクトロスコープの測定置から被検体を決定するフローチャート 400 の方法の実施例が論じられる。更に、この実施例は、ここに開示される本発明の範囲を限定すること無しに、血液サンプル S 内のブドウ糖濃度の量を推定する。1 実施例では、ブロック 410 の測定値は、一般的に、関心のある 1 被検体、ブドウ糖、と、1 つ以上のインターフェレントと、有する測定サンプル S の、吸光度スペクトル、 $C_s(i)$ 、である。1 実施例では、該方法は校正定数 ( $i$ ) を発生する過程を有するが、該定数は、吸光度スペクトル  $C_s(i)$  を掛け算された時、該ブドウ糖濃度  $g_s$  の推定値、 $g_{est}$  を提供する。

40

【0092】

次に説明する様に、ブロック 420 の 1 実施例は、サンプル S の吸光度スペクトルと、サンプル母集団のスペクトル及び個別ライブラリーインターフェレントスペクトルの組み合わせと、の統計的比較を含む。ブロック 420 の分析の後、サンプル S にことによると含まれるライブラリーインターフェレントのリストが識別され、そして、ブロック 420 の分析の結果により、ライブラリーインターフェレント無しか、又は 1 つ以上のライブラ

50

リーインターフェレントを有するか何れかとなる。ブロック 430 は次いで該サンプル母集団とそれらのそれぞれの既知被検体濃度の多数のスペクトルと、該識別されたライブラリーインターフェレントの既知スペクトルと、を使って多数のスペクトルを発生する。ブロック 430 は、測定されたスペクトルを、該識別されたライブラリーインターフェレントの存在に最小の感応性しかない被検体濃度に変換するために、校正定数マトリックスを発生するよう、該発生されたスペクトルを使う。ブロック 440 は次いでサンプル S 内のブドウ糖濃度を予測するために該発生された校正定数を適用する。

#### 【0093】

ブロック 410 内に示される様に、サンプルの測定値が得られる。図解の目的で、該測定値、 $C_s(i)$ 、はサンプル S により吸収される光の強度を示す、サンプルに関する種々の波長の複数測定値、又は分析される測定値と仮定する。スペクトロスコープの測定及び計算は、透過度、吸光度及び / 又は光学密度のドメインを含むが、それらに限定されない、1 つ以上のドメインで行われることは理解されるべきである。該測定値  $C_s(i)$  は、選択された波長又は波長バンドでのサンプルの吸収、透過度、光学密度又は他のスペクトロスコープによる測定値である。この様な測定値は、例えば、被検体検出システム 334 を使って得られる。一般に、サンプル S は好ましくはサンプル母集団内に見出されるそれらの範囲内であるのがよい濃度で、タイプ - A のインターフェレントを有する。

#### 【0094】

1 実施例では、吸光度測定値は路長正規化された測定値 ( *path length normalized measurements* ) に変換される。かくして、例えば、該吸光度は、該吸光度を該測定の光路長、 $L$ 、で割り算することにより光学密度に変換される。1 実施例では、該路長  $L$  は既知化合物に関する 1 つ以上の吸収測定で測定される。かくして、1 実施例では、既知濃度のサンプル S の水又は塩水溶液を通る吸収の 1 つ以上の測定が行われ、該路長、 $L$ 、は最終吸収測定値 ( 複数を含む ) から計算される。もう 1 つの実施例では、又吸収測定値は被検体及びインターフェレントにより評価する程影響されないスペクトルの部分で得られ、そして該被検体測定はそれらの波長での吸収測定で補足される。

#### 【0095】

フローチャート 400 の次の過程は、該サンプル内にどのライブラリーインターフェレントがあるかを決定することである。特に、ブロック 420 は、その測定値があり得るインターフェレントを識別するために解析されることを示す。スペクトロスコープによる測定値について、該得られた測定値を光学密度ドメインのインターフェレントスペクトルと比較することにより決定が行われることが好ましい。この過程の結果は該サンプル内に存在する、又は存在しそうであるインターフェレントのリストを提供する。1 実施例では、測定されたスペクトル、 $C_s$  からブドウ糖濃度  $g_{est}$  を推定するために幾つかの入力パラメーターが使われる。該入力パラメーターは、サンプルの前に集められたスペクトル測定値を含み、それらは、測定サンプルの様に、被検体とインターフェレントライブラリーからのあり得るインターフェレントの組み合わせ、そして各あり得るインターフェレントについてのスペクトル及び濃度範囲、を有する。特に、該入力パラメーターは下記である。

#### 【0096】

インターフェレントデータのライブラリー：インターフェレントデータのライブラリーは、" M " インターフェレントの各々について、各インターフェレントの吸収スペクトル、 $IF = \{ IF_1, IF_2, \dots, IF_M \}$ 、ここで  $m = 1, 2, \dots, M$ 、であるが；及び各インターフェレントについての最大濃度、 $T_{max} = \{ T_{max_1}, T_{max_2}, \dots, T_{max_M} \}$  を含み；そして

サンプル母集団データ：サンプル母集団データは、該サンプルスペクトルと同じ波長範囲上で取られた統計的に大きな母集団の個別スペクトル、 $C_{s_i}$  と、各スペクトルに対応する被検体濃度と、を含む。例として、もし N のサンプル母集団スペクトルがあるとすれば、該スペクトルは  $C = \{ C_1, C_2, \dots, C_N \}$  と表され、ここで  $n = 1, 2, \dots$

10

20

30

40

50

．．， $N$ であるが；そして各スペクトルに対応する被検体濃度が  $g = \{ g_1, g_2, \dots, g_N \}$  として表される。

好ましくは、該サンプル母集団は存在する該  $M$  インターフェレントの何れも有さず、該材料サンプルは該サンプル母集団に含まれるインターフェレントと、該ライブラリーインターフェレントの 1 つ以上を有するのがよい。タイプ - A 及びタイプ - B のインターフェレントの用語で述べれば、該サンプル母集団はタイプ - A のインターフェレントを有し、該材料サンプルはタイプ - A を有し、そしてタイプ - B のインターフェレントを有してもよい。該サンプル母集団データはスペクトルと被検体濃度の期待される範囲を統計的に定量化するため使われる。かくして、例えば、人の血液内の、未知スペクトル特性を有するブドウ糖を決定するため使われるシステム 10 又は 334 について、該スペクトル測定値は該母集団の統計的サンプルから得られるのが好ましい。

10

【0097】

インターフェレント決定 (INTERFERENT DETERMINATION)

ブロック 420 の方法の 1 実施例が図 5 のフローチャートを参照してもっと詳細に示される。該方法は、統計的サンプル母集団モデルを形成する過程 (ブロック 510)、インターフェレントデータのライブラリーを組み立てる過程 (ブロック 520)、該得られた測定値及び統計的サンプル母集団モデルをインターフェレントライブラリーからの各インターフェレントについてのデータとの比較する過程 (ブロック 530)、該インターフェレントライブラリーからの各インターフェレントの存在についての統計的テストを行う過程 (ブロック 540)、そして該統計的テストをパスした各インターフェレントをあり得るライブラリーインターフェレントとして識別する過程 (ブロック 550)、を含む。ブロック 520 の過程は 1 回行われるか、又は必要な様に更新され得る。ブロック 530、540 そして 550 の過程は、示される様に、該ライブラリーの全インターフェレントについてシーケンシャルに行われるか、又は代わりに各インターフェレントについてシーケンシャルに繰り返される。

20

【0098】

ブロック 510、520、530、540、そして 550 の方法の各々の 1 実施例が、前に論じられた様に、サンプル母集団データと、インターフェレントデータのライブラリーと、を使って、スペクトロスコープによる測定値からサンプル内のライブラリーインターフェレントを識別する例についてここで説明される。各サンプル母集団スペクトルは何等ライブラリーインターフェレントの無いサンプルに関して取られた測定値 (例えば、光学密度) を有し、付随既知被検体濃度を有する。サンプル母集団について平均マトリックスと共分散マトリックスを得るために全てのサンプル母集団スペクトルを組み合わせることにより被検体濃度の範囲用に統計的サンプル母集団モデルが形成される (ブロック 510)。かくして、例えば、もし  $n$  の異なる波長での各スペクトルが  $n \times 1$  マトリックス、 $C$ 、により表されるならば、平均スペクトル、 $\mu$ 、は  $n \times 1$  マトリックスで、各波長に於いて、スペクトルの範囲に亘り平均化された値 (例えば、光学密度) を有し、そして該共分散マトリックス、 $V$ 、は  $V = E((C - \mu)(C - \mu)^T)$  として、 $C$  と  $\mu$  の間で偏差の期待値である。該マトリックス  $\mu$  と  $V$  はサンプル母集団スペクトルの統計的分布を説明する 1 つのモデルである。

30

40

【0099】

もう 1 つの過程では、ライブラリーインターフェレント情報がアセンブルされる (ブロック 520)。多数のあり得るインターフェレントが、例えば、問題の患者母集団により消化されるあり得る薬物治療又は食物のリストとして識別され、すなわちシステム 10 又は 334 により測定され、(吸光度、光学密度又は透過ドメインの中での) それらのスペクトルが得られる。加えて、血液、又は他の期待サンプル材料の中の期待されるインターフェレント濃度の範囲が推定される。かくして、 $M$  のインターフェレントの各々がスペクトル  $I_F$  と最大濃度  $T_{max}$  を有する。この情報は好ましくは 1 回アセンブルされ、必要な時アクセスされる。

【0100】

50

該得られた測定データと統計的サンプル母集団モデルは次に、該混合物内の何等かのインターフェレントのアイデンティティ ( i d e n t i t y ) を決定するため ( ブロック 5 5 0 ) 統計的テストを行うよう ( ブロック 5 4 0 ) 、該インターフェレントライブラリーからの各インターフェレント用データと比較される ( ブロック 5 3 0 ) 。このインターフェレントテストは最初厳密な数学的式で示され、その方法を図解する図 6 A 及び 6 B の論議が続く。

#### 【 0 1 0 1 】

数学的には、測定値内のインターフェレントの存在のテストは下記の様に進行する。該測定された光学密度スペクトル、 $C_s$ 、は、もしあれば、該測定スペクトルへの該インターフェレントの影響を解析的に差し引くことによりライブラリーの各インターフェレント用 10 に修正される。特に、該測定された光学密度スペクトル、 $C_s$ 、は波長毎にインターフェレント光学密度スペクトルを差し引くことにより修正される。インターフェレント濃度の単位当たり吸収スペクトル、 $I F_M$  を有するインターフェレント、 $M$ 、については、修正されたスペクトルは  $C'_s(T) = C_s - I F_M T$  で与えられ、ここで  $T$  は最小値  $T_{min}$  から最大値  $T_{max}$  まで及びインターフェレント濃度である。 $T_{min}$  の値はゼロであるか、又は代わりに、 $T_{max}$  の何分の幾つかの様なゼロと  $T_{max}$  の間の値である。

#### 【 0 1 0 2 】

次に、該サンプル母集団スペクトルの修正スペクトル  $C'_s(T)$  と統計モデル ( $\mu$ 、 $V$ ) の間のマハラノビス距離 ( M a h a l a n o b i s d i s t a n c e ) { エムデー ( M D ) } が下記の様に計算される。 20

#### 【 0 1 0 3 】

$M D^2 ( C_s - ( T t ) , \mu ; s ) = ( C_s - ( T I F_m ) - \mu )^T V^{-1} ( C_s - ( T I F_m ) - \mu )$  式 ( 1 )

#### 【 0 1 0 4 】

インターフェレント  $I F$  の存在のテストは  $T$  を  $T_{min}$  から  $T_{max}$  まで変え { すなわち、 $T$  の値の範囲上で  $C'_s(T)$  を評価する } そしてこの区間 ( i n t e r v a l ) 内の最小  $M D$  が予め決められた範囲内にあるかどうかを決めることである。かくして、例えば、該インターバル内の最小  $M D$  が、 $L$  の自由度を有して  $\chi^2$  ランダム変数の変位置 ( q u a n t i l e ) に対し充分小さいかどうかを決定出来る {  $L$  は波長数 ( n u m b e r o f w a v e l e n g t h ) } 。 30

#### 【 0 1 0 5 】

図 6 A はブロック 5 3 0 と 5 4 0 の過程を図解するグラフ 6 0 0 である。グラフ 6 0 0 の軸、 $O D_i$  と  $O D_j$  は測定値が得られた多数の波長の 2 つでの光学密度をプロットするため使われる。点 6 0 1 はサンプル母集団分布内の測定値である。点 6 0 1 は大多数の点を輪で囲むよう描かれた楕円内の集められる。楕円 6 0 2 の内側の点 6 0 1 はライブラリーインターフェレントを欠いた測定値を表す。点 6 0 3 はサンプル測定値である。恐らく、点 6 0 3 は、1 つ以上のライブラリーインターフェレントの存在により点 6 0 1 の広がり 40 の外部にある。線 6 0 4 , 6 0 7 , そして 6 0 9 は、 $T_{min}$  から  $T_{max}$  までの範囲に亘る 3 つの異なるライブラリーインターフェレントの増加する濃度、 $T$ 、について修正された点 6 0 3 の測定値を示す。この例の 3 つのインターフェレントはインターフェレント # 1 , インターフェレント # 2 , そしてインターフェレント # 3 と呼ばれる。特に、線 6 0 4 , 6 0 7 , そして 6 0 9 は、該サンプル測定値からライブラリーインターフェレント ( それぞれ、インターフェレント # 1 , インターフェレント # 2 , インターフェレント # 3 ) の量  $T$  を引き算し、増加する  $T$  について修正されたサンプル測定値をプロットすることにより得られる。

#### 【 0 1 0 6 】

図 6 B は図 5 の方法を更に図解するグラフである。図 6 B のグラフで、2 乗したマハラノビス距離、 $M D^2$  が計算され、線 6 0 4 , 6 0 7 、そして 6 0 9 用の  $t$  の関数としてプロットされた。図 6 A を参照すると、線 6 0 4 はインターフェレント # 1 の減少する濃度を反映し、ほんの僅か点 6 0 1 に近づく。図 6 B に示す様に、線 6 0 4 の  $M D^2$  の値は減 50

少するインターフェレント # 1 の濃度と共に僅かに減少し、次いで増加する。

【 0 1 0 7 】

図 6 A を参照すると、線 6 0 7 はインターフェレント # 2 の減少する濃度を反映し、多くの点 6 0 1 に近づくか、又はそれを通過する。図 6 B に示す様に、線 6 0 7 の  $MD^2$  の値は或るインターフェレント # 2 濃度で大きな減少を示し、次いで増加する。図 6 A を参照すると、線 6 0 9 はインターフェレント # 3 の減少する濃度を有し、遙かにもっと多く点 6 0 1 に近づくか、又はそれを通過する。図 6 B に示す様に、線 6 0 9 の  $MD^2$  の値は或るインターフェレント # 3 濃度でなおもっと大きな減少を示す。

【 0 1 0 8 】

1 実施例では、 $MD^2$  のしきい値レベルは特定のインターフェレントの存在の指示として設定される。かくして、例えば、図 6 は、そのスペクトルからインターフェレントを引き算されない時  $MD^2$  を示す " 元のスペクトル ( original spectrum ) " とラベル付けされた線と、L 自由度 ( ここで L は該スペクトル内に表わされる波長の数である ) を有するカイ 2 乗 ( chi 2 ) 分布用の 95 % 変位値を示す " 95 % しきい値 ( 95 % Threshold ) " とラベル付けされた線と、を示す。このレベルは  $MD^2$  距離 (  $MD^2$  metric ) の値の 95 % を越えるべき値であり、換言すれば、このレベルの値は異常であり、その遙か上のそれらは極めて稀な筈である。図 6 A 及び 6 B で表された 3 つのインターフェレントの中で、インターフェレント # 3 だけが該しきい値の下  $MD^2$  の値を有する。かくして、該サンプルのこの解析はインターフェレント # 3 が該サンプル内にある最もありそうなインターフェレントである。インターフェレント # 1 は該しきい値レベルの遙かに上にその最小値を有し、極度にありそうもなく、インターフェレント # 2 は該しきい値をかるうじて横切り、その存在をインターフェレント # 1 よりもありそうにさせるが、インターフェレント # 1 よりはなお遙かに少ししかありそうでない。

【 0 1 0 9 】

次に説明する様に、該識別されたインターフェレントに関する情報は、該識別されたインターフェレントのありそうな濃度範囲に比較的鈍感な校正定数の発生に使用される。次に説明される或る方法で使用されるのに加えて、該インターフェレントの識別は関心があり、有用な仕方提供される。かくして、例えば、病院ベースのブドウ糖モニター用に、識別されたインターフェレントがディスプレイ 1 4 1 上で報告されてもよく、通信リンク 2 1 6 経由で病院コンピュータへ伝送されてもよい。

【 0 1 1 0 】

校正定数発生の実施例 ( CALIBRATION CONSTANT GENERATION EMBODIMENTS )

一旦ライブラリーインターフェレントが分析下のサンプル内に、ことによると、あると識別されると、該識別されたインターフェレント存在下での被検体の濃度を推定する校正定数が発生される ( ブロック 4 3 0 )。特に、ブロック 4 2 0 の後に、あり得るライブラリーインターフェレントのリストが存在するとして識別される。ブロック 4 2 0 の過程の 1 実施例が、合成サンプル母集団測定値 ( synthesized Sample Population measurements ) が発生されるブロック 7 1 0 , 該合成サンプル母集団測定値が校正及びテストセットに分割されるブロック 7 2 0 , 該校正が校正定数を発生するため使われるブロック 7 3 0 , 該校正セットが該テストセットの被検体濃度を推定するため使われるブロック 7 4 0 , 該テストセットの該推定された被検体濃度内の誤差が計算されるブロック 7 5 0 , そして平均校正定数が計算されるブロック 7 6 0 として、図 7 のフローチャートに示される。

【 0 1 1 1 】

ブロック 7 1 0 , 7 2 0 , 7 3 0 , 7 4 0 , 7 5 0 , そして 7 6 0 の方法の各々の 1 つの実施例を、今、平均校正定数 ( average calibration constant ) を発生するためにサンプル内のインターフェレントの識別を使う例により説明する。ブロック 7 1 0 で示される様に、1 つの過程は、あり得るライブラリーインターフェ

レントのランダムな濃度を各サンプル母集団スペクトルに付加することにより、合成サンプル母集団スペクトルを発生することである。ブロック701の方法で発生されたスペクトルは、ここでインターフェレント拡張スペクトルデータベース (Interferent - Enhanced Spectral Database)、又はアイイーエスデー (IESD) と呼ばれる。該アイイーエスデーは図8-12で図解される過程により形成されるが、そこでは、図8はランダムにスケール合わせされた1つのインターフェレントスペクトル (Randomly - Scaled Single Interferent Spectra)、又はアールエスアイエス (RSIS) の発生を図解する略図800であり、図9はインターフェレントスケール合わせのグラフ900であり、図10はアールエスアイエスの組み合わせインターフェレントスペクトル (Combination Interferent Spectra) 又はシーアイエス、内への組み合わせを図解する略図であり、そして図11はシーアイエス及び該サンプル母集団スペクトルのアイイーエスデー (IESD) 内への組み合わせを図解する略図である。

#### 【0112】

ブロック710の第1過程が図8及び9で示される。図8のフローチャート800、そして図9のグラフ900で略図で示される様に、複数のアールエスアイエス (ブロック840) は、グラフ900で示す乱数分布により示された、0と1の間のランダム係数 (ブロック830) によりスケール合わせされた最大濃度  $T_{max_m}$  (ブロック820) を掛け算されたスペクトル  $I_{F_m}$  (ブロック810) を有する各々の前に識別されたライブラリーインターフェレントの組み合わせにより形成される。1実施例では、該スケーリング (scaling) は、その平均値の半分に等しい標準偏差を有する分布を備える広範囲の濃度を作るために対数正規分布 (log-normal distribution) の第95百分位に最大濃度を配置する。グラフ900の乱数の分布は  $\mu = 100$ ,  $\sigma = 50$  の対数正規分布である。

#### 【0113】

一旦該個別ライブラリーインターフェレントスペクトルが該アールエスアイエスを作るためにランダムな濃度により掛け算されると、該アールエスアイエスは、図10に図解される様に、インターフェレントのみのスペクトル、シーアイエスの大きな母集団を作るよう組み合わせられる。該個別アールエスアイエスは、シーアイエスの大きなファミリーを作るために、独立にそしてランダム組み合わせで、組み合わせられ、該シーアイエス内の各スペクトルは、識別されたライブラリーインターフェレントの完全なセットから選択された、アールエスアイエスのランダムな組み合わせから成る。図10で図解される方法は、別々のインターフェレントに亘り独立に、各インターフェレントに対する適当な可変性を作る。

#### 【0114】

次の過程は図11に図解される様に、該シーアイエスを組み合わせ、該アイイーエスデーを形成するために該サンプル母集団スペクトルを複製 (replicates) する。該インターフェレントデータ及びサンプル母集団スペクトルは種々の路長で得られたので、該シーアイエスは最初に同じ路長にスケール合わせ (すなわち、掛け算される) される。次いで該サンプル母集団データベースはM回複製されるが、ここでMは該データベースのサイズのみならず処理されるべきインターフェレントの数にも左右される。該アイイーエスデーは該サンプル母集団スペクトルの各々のMのコピーを有し、ここで1つのコピーは元のサンプル母集団データであり、残りのM-1コピーの各々は該シーアイエススペクトルの付加されたランダムな1つを有する。該アイイーエスデースペクトルの各々は特定のアイイーエスデースペクトルを形成するため使われた該サンプル母集団スペクトルからの付随被検体濃度を有する。

#### 【0115】

1実施例では、58の異なる個体及び18のライブラリーインターフェレントから得られた130のサンプル母集団スペクトル用に、サンプル母集団データベースの10倍の複製が使われる。該ライブラリーインターフェレントスペクトル内のスペクトルの種類が多



い程、少ない複製係数 ( replication factor ) しか必要とせず、より多くの数のライブラリーインターフェレント程、より多くの複製係数を要する。

#### 【 0 1 1 6 】

識別されたライブラリーインターフェレントの効果を統計的に平均化するように、アイイーエスデーのスペクトルの異なる 1 つを繰り返し組み合わせるために、ブロック 7 2 0 , 7 3 0 , 7 4 0 , そして 7 5 0 の過程が実行される。最初に、ブロック 7 2 0 に記す様に、該アイイーエスデーは 2 つのサブセット ( subset )、校正セット ( calibration set ) とテストセット ( test set ) に分割される。次に説明される様に、種々の校正及びテストセットへの該アイイーエスデーの繰り返す分割は校正定数の統計的有意性 ( statistical significance ) を改善する。1 実施例では、該校正セットはアイイーエスデースペクトルの幾つかのランダムな選択であり、該テストセットは選択されないアイイーエスデースペクトルである。好ましい実施例では、該校正セットは該アイイーエスデースペクトルの約 3 分の 2 を有する。

10

#### 【 0 1 1 7 】

代替の実施例では、ブロック 7 2 0 , 7 3 0 , 7 4 0 そして 7 5 0 の過程は全ての利用可能なデータを使って平均校正定数の 1 つの計算で置き換えられる。

#### 【 0 1 1 8 】

次に、ブロック 7 3 0 で示される様に、サンプル測定値から被検体濃度を予測するために校正定数を発生するよう該校正セットが使われる。最初に被検体スペクトルが得られる。吸収測定値から決定されるブドウ糖の実施例では、ブドウ糖吸収スペクトルは  $G$  として示される。次いで該校正定数は下記の様に発生される。校正スペクトル  $C = \{ c_1, c_2, \dots, c_n \}$  と対応するブドウ糖濃度値  $G = \{ g_1, g_2, \dots, g_n \}$  を有する校正セットを使い、次いでブドウ糖無しスペクトル  $C' = \{ c'_1, c'_2, \dots, c'_n \}$  が  $c'_j = c_j - G g_j$  として計算される。次に、校正定数、 $A_{C'}$  が  $C'$  と  $G$  から、下記 5 過程により計算される。

20

1)  $C'$  は  $C' = A_{C'} \cdot C \cdot B_{C'}$  に分解され、すなわち特異値分解 ( singular value decomposition ) であり、ここで  $A$  係数は  $C'$  の列空間 ( column space ) 又はスパン ( span ) の正規直交基底 ( orthogonal basis ) である。

2)  $A_{C'}$  は、 $(C'$  の特異値) の対角エントリーのサイズに基づき、特定の列ランク  $r$  へのオーバーフィッティング ( overfitting ) を避けるために裁頭 ( truncated ) されている。 $r$  の選択は校正の精度と安定の間のトレードオフを有し、より大きい  $r$  はより精密であるが、安定さのより少ない解に帰着する。1 実施例では、各スペクトル  $C$  は 2 5 の波長を有し、 $r$  は 1 5 から 1 9 に及ぶ。

30

3)  $A_{C'}$  の最初の  $r$  列はスパン (  $C'$  ) の正規直交基底と取られる。

4) 背景からの投影は積  $P_{C'} = A_{C'} \cdot A_{C'}^T$  として見出され、それは  $C'$  のスパン上への直交投影であり、そして相補的部分空間 ( complementary subspace )

#### 【 数 1 】

$$C^\perp$$

40

上への投影を形成する相補的、又はナリング ( nulling ) 投影

#### 【 数 2 】

$$P_{C^\perp} = 1 - P_{C'}$$

が計算される。そして

5) 該校正ベクトル  $C$  は該ナリング投影を関心のある被検体の吸収スペクトルに適用し：

## 【数 3】

$$K_{RAW} = P c^{\perp} a_G,$$

そして正規化する： $\quad = \quad_{RAW} / \quad_{RAW} \cdot \quad_G$  ことにより見出されるが、ここで角括弧、 $\quad$  はベクトルの標準的内積 (inner product) {又はドット積 (dot product)} である。該正規化校正定数は1つの特定の校正セットについて単位  $\quad_G$  スペクトル入力用の単位応答を作る。

## 【0119】

次に、該校正定数は該テストセット内の被検体濃度を推定するため使われる (ブロック 740)。特に、該テストセット (各スペクトルは該テストセットを発生するため使われた該サンプル母集団スペクトルからの付随ブドウ糖濃度を有する) の各スペクトルは、推定されるブドウ糖濃度を計算するために、ブロック 730 からの校正ベクトル  $\quad$  により掛け算される。計算及び既知ブドウ糖濃度の間の誤差が次いで計算される (ブロック 750)。特に、該誤差のメジャーは  $1 / r m s^2$  に依る全テストセットに亘り平均された加重値 (weighted value) を有する。

## 【0120】

ブロック 720, 730, 740, そして 750 は校正セットの多数の異なるランダム組み合わせについて繰り返される。ブロック 720, 730, 740, そして 750 は数百回から数千回繰り返される。最後に、該多数の校正及びテストのセットからの校正及び誤差から平均校正定数が計算される (ブロック 760)。特に、平均校正值は、加重平均校正ベクトル (weighted average calibration vector) として計算される。1実施例では、該加重は全てのテスト用の  $a_{ve} = * r m s^2 / (r m s^2)$  の様に、正規化された根 2 乗平均 (normalized rms) に比例する。

## 【0121】

ブロック 430 の最後が図 7 により実行されて、平均校正定数  $a_{ve}$  が得られたスペクトルに適用される (ブロック 440)。

## 【0122】

従って、識別されたインターフェレントに基づく校正定数の計算方法の 1 実施例は下記の様に抄録される。

## 【0123】

1. ロー (raw) (インターフェレントのない) サンプル母集団スペクトルにアールエスアイエスを付加し、かくしてインターフェレント拡張スペクトルデータベースを形成することにより合成サンプル母集団スペクトルを発生する - - 該アイイーエスデーの各スペクトルはサンプル母集団の 1 つのスペクトルから合成され、かくして該アイイーエスデーの各スペクトルは少なくとも 1 つの付随既知被検体濃度を有する。

## 【0124】

2. 該アイイーエスデーのスペクトルをスペクトルの校正セット及びスペクトルのテストセットに分離する。

## 【0125】

3. 該校正セットスペクトルとそれらの付随既知の正しい被検体濃度に基づき校正セット用校正定数を発生する (例えば、上記 5 つの過程で概説したマトリックス操作を使って)。

## 【0126】

4. 対応するテストセット内の誤差を計算するために過程 3 で発生した校正定数を下記の様に使う (テストセットで各スペクトル用に繰り返す)。

a. 推定ブドウ糖濃度を発生するために掛け算 (選択されたテストセットスペクトル) \* (過程 3 で発生した平均校正定数) を行う。

b. 選択されたテストスペクトルに付随する誤差を発生するため、この推定ブドウ糖濃度と、該選択されたテストスペクトルに付随する既知の正しいブドウ糖濃度との差を評

10

20

30

40

50

価する。

【 0 1 2 7 】

5 . 現在の校正セット - テストセットの対、用の加重又は平均誤差に到達するために過程 4 で計算された誤差を平均する。

【 0 1 2 8 】

6 . 過程 2 から 5 を n 回繰り返し、n 校正定数及び n 平均誤差に帰着する。

【 0 1 2 9 】

7 . 識別されたインターフェレントの影響に最小の感応性の校正定数に到達するために、該 n 平均誤差からの " グランド平均 " 誤差と、該 n 校正定数からの平均校正定数と、を計算する ( 好ましくは、最大の平均誤差及び校正定数は差し引かれた該加重平均がよい )

10

【 0 1 3 0 】

例 1

ミッドアイアール ( m i d - I R ) 吸収スペクトロスコブ技術を使った血中ブドウ糖の検出法を引用してここに開示された或る方法の 1 例を図解する。表 1 は 1 0 のライブラリーインターフェレント ( 各々はブドウ糖と重なり合う吸収特徴を有する ) と、各ライブラリーインターフェレントの対応する最大濃度と、を列挙する。又表 1 はトレーニングあり、及び無しの場合のインターフェレントへのブドウ糖感度を列挙する。該インターフェレントへのブドウ糖感度はインターフェレント濃度の単位変化についての推定ブドウ糖濃度の計算された変化である。高度にブドウ糖選択的な被検体検出技術に於いてはこの値は 0 である。トレーニングを有しないインターフェレントへのブドウ糖感度は、何等識別されたインターフェレントを用いずに上記方法を使って校正值が決定された場合のインターフェレントへのブドウ糖感度である。トレーニングを有するインターフェレントへのブドウ糖感度は、適当に識別されたインターフェレントを用いて上記方法を使って校正值が決定された場合のインターフェレントへのブドウ糖感度である。この場合、尿素について最低の改良が起こり、6 . 4 低い感度も係数を見て、それに改良で 6 0 から 8 0 の比率を有する 3 つが続く。残りの 6 つは 1 0 0 を越えるから、1 6 0 0 を越えるだけ減じられた感度を示す。トレーニングを有するインターフェレントへの低下したブドウ糖感度は、該方法がインターフェレントの存在下でブドウ糖に対し選択性を有する校正定数を作る点で有効であることを示す。

20

30

【 0 1 3 1 】

【 表 1 】

ライブラリー インターフェレント	最大濃度	トレーニング無し 時のブドウ糖の インターフェレント への感度	トレーニングあり 時のブドウ糖の インターフェレント への感度
重炭酸ナトリウム	103	0.330	0.0002
尿素	100	-0.132	0.0206
硫酸マグネシウム	0.7	1.056	-0.0016
ナプロキセン (Naproxen)	10	0.600	-0.0091
尿酸	12	-0.557	0.0108
サルチル酸塩 (Salicylate)	10	0.411	-0.0050
グルタチオン	100	0.041	0.0003
ニコチン酸	1.8	1.594	-0.0086
ニコチンアミド	12.2	0.452	-0.0026
クロルプロバミド	18.3	0.334	0.0012

40

表 1. 10 の干渉する物質の拒絶性

【 0 1 3 2 】

例 2

50

もう1つの例は18のインターフェレントについて本方法の効果を図解する。表2はこの例用にモデル化された18のインターフェレント及び最大濃度と、トレーニングを有しない及び有する場合の該インターフェレントへのブドウ糖感度と、を示す。該表はインターフェレントの無い場合及び全インターフェレントがある場合の両者で行われた1000の校正とテストシミュレーションのシリーズの結果を抄録する。図12は1000の試行(trials)についてブドウ糖濃度推定の根2乗平均誤差(R.M.S.)の分布を示す。表2に列挙される様に、多数の物質が著しく低下した感度を示す(重炭酸ソーダ、硫酸マグネシウム、トルブタミド)が、他は向上した感度を示す(エタノール、アセトアセテート)。図12の曲線は何等インターフェレントを有しないものと全て18のインターフェレントを有するものの両者について校正セット及びテストセットについてである。該インターフェレントは、図12の校正又はテストの曲線を比較することにより見られる様に、性能の劣化を生ずる。かくして、例えば、そのピークは約2mg/dLだけシフトされて見え、分布の幅は僅かに増加する。該ピークの高さの減少は分布の広がりのためであり、性能のささやかな劣化に帰着する。

【0133】

【表2】

	ライブラリー インターフェレント	濃度 (mg/dL)	トレーニング無し時の ブドウ糖のインター フェレントへの感度	トレーニングあり時の ブドウ糖のインターフェレント への感度
1	尿素	300	-0.167	-0.100
2	エタノール	400.15	-0.007	-0.044
3	重炭酸ナトリウム	489	0.157	-0.093
4	アセトアセテート Li	96	0.387	0.601
5	ヒドロキシ酪酸	465	-0.252	-0.101
6	硫酸マグネシウム	29.1	2.479	0.023
7	ナプロキセン(Naproxen)	49.91	0.442	0.564
8	サルチル酸塩	59.94	0.252	0.283
9	タイカルシリン ニナトリウム (Ticarcillin Disodium)	102	-0.038	-0.086
10	セファゾリン(Cefazolin)	119.99	-0.087	-0.006
11	クロルプロパミド	27.7	0.387	0.231
12	ニコチンアミド	36.6	0.265	0.366
13	尿酸	36	-0.641	-0.712
14	イブプロフェン	49.96	-0.172	-0.125
15	トルブタミド	63.99	0.132	0.004
16	トラザミド(Tolazamide)	9.9	0.196	0.091
17	ビリルビン	3	-0.391	-0.266
18	アセトアミノフェン	25.07	0.169	0.126

表 2. 最大濃度及びトレーニングあり / 無し時のインターフェレントに対する感度を伴う 18 の干渉物質のリスト

【0134】

例 3

第3の例では、ここで開示される或る方法が、血液中に普通見出されず(タイプ-Bのインターフェレント)、病院の救急ユニット(hospital intensive care units){アイシーユーエス(ICUs)}の患者に共通にある4つのインターフェレントの存在下で、ミッドアイアール吸収スペクトロスコピー技術を使う血中ブドウ糖の測定についてテストされた。該4つのタイプ-Bのインターフェレントはマンニトール、デキストラン、nアセチルLシステイン、そしてプロカインアミドである。

【0135】

該4つのタイプ-Bのインターフェレントの中で、マンニトールとデキストランはブドウ糖の推定に実質的に干渉する可能性を有し、両者はスペクトル的にブドウ糖に似ており(図1参照)、そして救急ユニットで使われる投薬量は典型的ブドウ糖レベルに比して非

常に多い。例えば、マンニトールは  $2500 \text{ mg/dL}$  の濃度で血液中にあり、デキストランは  $5000 \text{ mg/dL}$  を超えた濃度で存在する。比較では、典型的血漿ブドウ糖レベルは  $100 - 200 \text{ mg/dL}$  の桁である。他のタイプ - B のインターフェレント、*n*-アセチル L シス테인とプロカインアミドはブドウ糖スペクトルと極めて異なるスペクトルを有する。

#### 【0136】

図 13 A、13 B、13 C、そして 13 D の各々は 2 つの異なる技術を使って取られた異なるインターフェレントを有するブドウ糖の吸収スペクトルの比較を示すグラフであり、該 2 つの技術は、 $1 \text{ cm}^{-1}$  の内挿解像度を有するフーリエ変換赤外線 (Fourier Transform Infrared) {エフテーアイアール (FTIR)} スペクトロメーター (3 角付き実線) に依るものと、 $7.08 \mu\text{m}$  での  $140 \text{ nm}$  から  $10 \mu\text{m}$  での  $279 \text{ nm}$  まで変わるバンド幅に対応してガウシアンプロファイル (Gaussian profile) と  $28 \text{ cm}^{-1}$  の全幅半最大値 (full-width half-maximum) {エフダブリューエイチエム (FWHM)} バンド幅を有する 25 有限バンド幅アイアールフィルター (25 finite-bandwidth IR filters) に依るもの (円付き波線) と、の両者である。特にその図は、 $1 \text{ mg/dL}$  の濃度レベルと、 $1 \mu\text{m}$  の路長での、マンニトール (図 13 A)、デキストラン (図 13 B)、*n*-アセチル L シス테인 (図 13 C)、そしてプロカインアミド (図 13 D) を有するブドウ糖の比較を示す。図 13 A - 13 D で水平軸は  $7 \mu\text{m}$  から  $10 \mu\text{m}$  に及ぶマイクロメートル ( $\mu\text{m}$ ) での波長の単位であり、垂直軸は任意の単位を有する。

#### 【0137】

フィルターを使って得られたデータの中央波長は各波線カーブに沿う円により図 13 A、13 B、13 C そして 13 D で示され、マイクロメートルでの下記波長、すなわち、 $7.082$ ,  $7.158$ ,  $7.241$ ,  $7.331$ ,  $7.424$ ,  $7.513$ ,  $7.605$ ,  $7.704$ ,  $7.800$ ,  $7.905$ ,  $8.019$ ,  $8.150$ ,  $8.271$ ,  $8.598$ ,  $8.718$ ,  $8.834$ ,  $8.969$ ,  $9.099$ ,  $9.217$ ,  $9.346$ ,  $9.461$ ,  $9.579$ ,  $9.718$ ,  $9.862$ , そして  $9.990$  に対応する。スペクトルの特徴に関するフィルターのバンド幅の影響は、実線の曲線上のスペクトルの特徴のシャープさの低下と、波線の曲線上のシャープな特徴が比較的欠けたこととして、図 13 A - 13 D で見られる。

#### 【0138】

図 14 は 3 人のドナーから取られた 6 つの血液サンプルについての血漿スペクトルのグラフを  $7 \mu\text{m}$  から  $10 \mu\text{m}$  の波長範囲について任意単位で示し、曲線上の印はその 25 のフィルターの中央波長を示す。該 6 つの血液サンプルは、この例のタイプ - B のインターフェレントである、マンニトール、デキストラン、*n*-アセチル L シス테인、そしてプロカインアミドを何等含まず、かくしてサンプル母集団である。3 人のドナー (donors) (ドナー A、B、そして C と示される) は異なる時に血液を提供し、ワイエスアイバイオケミストリーアナライザー (YSI Biochemistry Analyzer) {ワイエスアイ社、イエロースプリングス、オーエイチ (YSI Incorporated, Yellow Springs, OH)} を使って測定時、 $\text{mg/dL}$  でグラフ説明に示される種々の血糖値レベルに帰着した。各スペクトルをサンプルする直前に同じセル内の塩水の基準走査のスペクトルの解析により  $36.3 \mu\text{m}$  と推定されたこれらのサンプルの路長が、これらの測定値を正規化するため使われた。この量は提供された校正ベクトルの計算で考慮され、他の機器から得られたスペクトルへのこれらのベクトルの適用は、正当な結果を得るために同様な路長推定と正規化過程を求めるであろう。

#### 【0139】

次に、この例の各タイプ - B のインターフェレントのランダムな量が、例えば、インターフェレント拡張スペクトルを構成する混合物を作るためにそのスペクトルに付加される。該サンプル母集団スペクトルの各々が付加された 1 つのインターフェレントのランダムな量と、表 3 に示す様に、組み合わされたが、該表はインデックス番号 N、ドナー、ブド

ウ糖濃度 { ジーエルユー ( G L U ) }、インターフェレント濃度 [ コンク ( アイエフ ) { c o n c ( I F ) } ]、そしてインターフェレント、を 5 4 スペクトルの各々について列挙する。表 3 の条件は、該 4 つのインターフェレントの各々の 2 つのレベルと組み合わせられた 6 つの血漿スペクトルの各々を有する、組み合わせスペクトルを形成するため使われた。

【 0 1 4 0 】

【 表 3 】

N	ドナー	ブドウ糖濃度	インターフェレント濃度	インターフェレント
1	A	157.7		N/A
2	A	382		N/A
3	B	122		N/A
4	B	477.3		N/A
5	C	199.7		N/A
6	C	399		N/A
7	A	157.7	1001.2	マンニトール
8	A	382	2716.5	マンニトール
9	A	157.7	1107.7	マンニトール
10	A	382	1394.2	マンニトール
11	B	122	2280.6	マンニトール
12	B	477.3	1669.3	マンニトール

10

20

【 0 1 4 1 】

【表 4】

13	B	122	1710.2	マンニトール
14	B	477.3	1113.0	マンニトール
15	C	199.7	1316.4	マンニトール
16	C	399	399.1	マンニトール
17	C	199.7	969.8	マンニトール
18	C	399	2607.7	マンニトール
19	A	157.7	8.8	Nアセチル L システイン
20	A	382	2.3	Nアセチル L システイン
21	A	157.7	3.7	Nアセチル L システイン
22	A	382	8.0	Nアセチル L システイン
23	B	122	3.0	Nアセチル L システイン
24	B	477.3	4.3	Nアセチル L システイン
25	B	122	8.4	Nアセチル L システイン
26	B	477.3	5.8	Nアセチル L システイン
27	C	199.7	7.1	Nアセチル L システイン
28	C	399	8.5	Nアセチル L システイン
29	C	199.7	4.4	Nアセチル L システイン
30	C	399	4.3	Nアセチル L システイン
31	A	157.7	4089.2	デキストラン
32	A	382	1023.7	デキストラン
33	A	157.7	1171.8	デキストラン
34	A	382	4436.9	デキストラン
35	B	122	2050.6	デキストラン
36	B	477.3	2093.3	デキストラン
37	B	122	2183.3	デキストラン
38	B	477.3	3750.4	デキストラン
39	C	199.7	2598.1	デキストラン
40	C	399	2226.3	デキストラン
41	C	199.7	2793.0	デキストラン
42	C	399	2941.8	デキストラン
43	A	157.7	22.5	プロカインアミド
44	A	382	35.3	プロカインアミド
45	A	157.7	5.5	プロカインアミド
46	A	382	7.7	プロカインアミド
47	B	122	18.5	プロカインアミド
48	B	477.3	5.6	プロカインアミド
49	B	122	31.8	プロカインアミド
50	B	477.3	8.2	プロカインアミド

10

20

30

40

【表 5】

51	C	199.7	22.0	プロカインアミド
52	C	399	9.3	プロカインアミド
53	C	199.7	19.7	プロカインアミド
54	C	399	12.5	プロカインアミド

表3. 例3用のインターフェレント拡張スペクトルデータベース

## 【0143】

10

図15A、15B、15C、そして15Dは表3の条件から形成されたスペクトルを有する。特に、該図は、1mg/dLの濃度レベルと、1μmの路長で、マンニトール（図15A）、デキストラン（図15B）、n-アセチルLシステイン（図15C）、そしてプロカインアミド（図15D）のランダム量を有する6つのサンプルのサンプル母集団のスペクトルを示す。

## 【0144】

20

次に、図15A - 15Dのスペクトルを使って校正ベクトルが発生されたが、事実上はブロック420の過程を再生した。この例の次の過程は、水無しのスペクトルを作るために、該サンプル内にある水のスペクトルの引き算（spectral subtraction of water）である。上記論議の様に、ここで開示される或る方法は、サンプル母集団及び測定サンプルの両者にあるインターフェレントの存在中の被検体濃度の推定を提供し、サンプル母集団及び被測定サンプル（タイプ-Aのインターフェレント）内にあるインターフェレントについてのスペクトルを除去する必要はない。そのスペクトルから水を除去する過程はかくして開示された方法の代替の実施例となる。

## 【0145】

30

水の無いスペクトル用として、マンニトール（図16A）、デキストラン（図16B）、n-アセチルLシステイン（図16C）、そしてプロカインアミド（図16D）についての校正ベクトルが図16A - 16Dで示される。特に、図16A - 16Dの各1つはインターフェレントの存在下でトレーニングにより得られた校正ベクトルを、クリーンな血漿スペクトルのみに関するトレーニングにより得られた校正ベクトルと比較する。該校正ベクトルは、基準スペクトルの処理で使われるフィルター用の（路長正規化された）スペクトル吸収値を表すベクトルとのその内積（dot-product）を計算することにより使われる。大きな値（正か負かどうかで）は対応するスペクトル吸光度がブドウ糖に存在に敏感な波長を典型的に表し、一方小さな値は一般に、該スペクトル吸光度がブドウ糖の存在に鈍感な波長を表す。干渉する物質の存在下では、この対応は透明さが幾分少なく、ブドウ糖の存在をマスクする干渉物質の傾向により修正される。

## 【0146】

40

2つのインターフェレント、n-アセチルLシステイン及びプロカインアミドの影響を最小化するため得られる校正ベクトルの、純血漿用に得られるそれとの、類似性は、これら2つのインターフェレントが、スペクトルの、該ブドウ糖スペクトルと極めて特異であり、デキストラン及びマンニトールの影響を最小化する校正ベクトルと純血漿用に得られる校正と、の間の大きな差は、これらの物質のスペクトルとブドウ糖のそれとの間の高度の類似性を逆に表している事実の反映である。該干渉するスペクトルがブドウ糖スペクトルに類似する場合について（すなわち、マンニトール及びデキストラン）、校正ベクトルに最大の変化がある。該干渉するスペクトルが該ブドウ糖スペクトルと異なる場合について（すなわち、n-アセチルLシステイン及びプロカインアミド）、インターフェレントを伴い及び伴わず得られる校正ベクトル間の差を検出することは難しい。

## 【0147】

50

論じられた方法の過程は1実施例では、適当な記憶装置（storage）に記憶されたインストラクション{コードセグメント（code segments）}を実行する



処理システム（すなわち、コンピュータ）の適当なプロセッサ（複数を含む）により行われる。該開示された方法と装置が何特定の実施法又はプログラミング技術に限定されず、該方法と装置がここで開示された機能を実施するどんな適当な技術を使って実施されてもよいことは理解されよう。該方法と装置は何特定のプログラミング言語又はオペレーティングシステム（operating system）に限定されない。加えて、有線又は無線通信により通信する該装置の種々の部品は1つのハウジング内に又は多数ハウジング内に含まれてもよい。

#### 【0148】

更に、該方法で使われる該インターフェレント、被検体又は母集団データは必要な時に更新、変更、除去又は他の仕方で修正されてもよい。かくして、例えば、該方法にアクセス可能なインターフェレントのスペクトル情報及び/又は濃度は該方法を実施するプログラムのデータベースを更新又は変更することにより更新又は変更されてもよい。該更新は新しいコンピュータ読み出し可能な媒体を提供することにより又はコンピュータネットワーク上で行われてもよい。該方法又は装置に行われてもよい他の変更は追加的被検体の付加又は母集団スペクトル情報の変更を含むが、それらに限定されない。

10

#### 【0149】

ここで説明された方法の各々の1実施例は、処理システム、例えば、1つ以上のプロセッサと埋め込まれたシステムの部分であるメモリー、にアクセス可能な及び/又はそれにより実行可能なコンピュータプログラムを含む。かくして、当業者により評価される様に、開示された発明の実施例は、方法、専用装置（special purpose apparatus）の様な装置、データ処理システムの様な装置、キャリア媒体、例えば、コンピュータプログラム製品（computer program product）として具体化されてもよい。該キャリア媒体は1つの方法を実施するよう処理システムを制御するための1つ以上のコンピュータ読み出し可能なコードセグメント（ ）を担う。従って、開示された発明の種々の1つは、方法、全体的なハードウェア実施例、全体的なソフトウェア実施例又はソフトウェア及びハードウェアの側面を組み合わせる実施例、の形を取ってもよい。更に、開示された方法（測定値解析、インターフェレント決定、及び/又は校正定数発生、の開示された方法を含むがそれらに限定されない）の何れかの1つ以上は1つ以上のコンピュータ読み出し可能なコードセグメント又はキャリア媒体上のデータコンパイルーションとして記憶されてもよい。ディスク又はハードディスクの様な磁気記憶デバイス、メモリーカートリッジ、モジュール、カード又はチップ（単独で、又はより大きいデバイス内に設置されて）、又はCD又はDVDの様な光学的記憶デバイス、を含む何等かの適当なコンピュータ読み出し可能なキャリア媒体が使われてもよい。

20

30

#### 【0150】

この明細書を通して"1実施例（one embodiment）"又は"実施例（an embodiment）"の言及（Reference）は該実施例に関連して説明された特定の特徴、構造又は特性が少なくとも1つの実施例に含まれることを意味する。かくして、この明細書を通して種々の場所で、"1実施例で"又は"実施例で"の句の出現は必ずしも全てで同じ実施例を言及してはいない。更に、当業者にはこの開示から明らかな様に、特定の特徴、構造又は特性は何等かの適当な仕方で1つ以上の実施例で組み合わせられてもよい。

40

#### 【0151】

同様に、例示的实施例の上記説明では、該開示をスムーズにして、1つ以上の種々の発明の側面の理解に役立つ目的で、時には本発明の種々の特徴は1つの実施例、図、又はその説明と一緒にグループ化されることは評価されるべきである。しかしながら、この開示の方法はどんな請求項もその請求項に明示的に詳述されたより多くの特徴を要求する意図の反映と解釈されるべきでない。寧ろ、付記請求項が反映する様に、発明の側面は、何等かの1つの前記開示実施例の全てより少ない特徴の組み合わせの中にある。かくして、各請求項は別々の実施例として自立しながら、詳細説明に伴う請求項はここではこの詳細説明に明示的に組み込まれている。

50

## 【 0 1 5 2 】

被検体検出システム、サンプル要素、被検体濃度計算用のアルゴリズムと方法、そして他の関連装置と方法に関する更に進んだ情報は特許文献 4 , 5 , 6 , 7 そして 8 で見出される。上記出版物の各々の全内容はここでの引用によりここに組み入れられ、本明細書の部分となる。

## 【 0 1 5 3 】

多数の出願、出版及び外部の文書が引用によりここに組み入れられる。該組み入れられた文書の何れかの中での本明細書の本文文書及び陳述での陳述間の何等かの撞着又は矛盾は本文文書内の陳述を顧慮して解決されるべきである。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 1 5 4 】

【 図 1 】 血液サンプル中にある種々の成分の吸収スペクトルを図解するグラフである。

【 図 2 】 サンプル母集団血液及びブドウ糖濃度に対する、図 1 に指示した追加成分を有する血液の吸収スペクトルの変化、を図解するグラフであり、水による寄与分は該スペクトルから数値的に引き算されている。

【 図 3 】 被検体測定システムの 1 実施例である。

【 図 4 】 あり得るインターフェレントの存在内で被検体の濃度を決定する分析方法の第 1 の実施例である。

【 図 5 】 図 4 の第 1 実施例で使うためにサンプル内のインターフェレントを識別する方法の 1 実施例である。

【 図 6 A - 6 B 】 図 6 A は図 5 の方法の 1 実施例を図解するグラフであり、図 6 B は図 5 の方法を更に図解するグラフである。

【 図 7 】 図 4 の第 1 実施例で使用するためにサンプル内のあり得るインターフェレントを識別するためのモデルを発生する方法の 1 実施例である。

【 図 8 】 ランダムにスケール合わせされたインターフェレントスペクトルを発生する方法の 1 実施例の略図である。

【 図 9 】 図 8 の実施例で使用するためのインターフェレント濃度の分布の 1 実施例である。

【 図 1 0 】 組み合わせインターフェレントスペクトルを発生する方法の 1 実施例の略図である。

【 図 1 1 】 インターフェレントで拡張されたスペクトルデータベースを発生する方法の 1 実施例の略図である。

【 図 1 2 】 ブドウ糖推定の誤差へのインターフェレントの影響を図解するグラフである。

【 図 1 3 A - 1 3 D 】 各々は、2つの異なる技術、すなわち、 $1\text{ cm}^{-1}$  の補間解像度を有するフーリエ変換赤外線 ( Fourier Transform Infrared ) { エフテーアイアール ( FTIR ) } スペクトロメーター ( 3 角形を有する実線 ) と、 $7.08\text{ }\mu\text{m}$  に於ける  $140\text{ nm}$  から  $10\text{ }\mu\text{m}$  に於ける  $279\text{ nm}$  まで変わるバンド幅に対応するガウシアンプロファイル ( Gaussian profile ) と  $28\text{ cm}^{-1}$  の全幅半最大 ( full-width-half-maximum ) { エフダブリューエイチエム ( FWHM ) } バンド幅を有する 25 の有限バンド幅アイアール ( IR ) フィルター ( 円形を有する波線 ) と、を使って取られた種々のインターフェレントを有するブドウ糖の吸収スペクトルの比較を示すグラフである。該図は、 $1\text{ mg/dL}$  の濃度レベルと  $1\text{ m}$  の路長に於ける、マンニトール ( 図 1 3 A )、デキストラン ( 図 1 3 B )、n - アセチル L シス테인 ( 図 1 3 C )、そしてプロカインアミド ( 図 1 3 D ) を伴うブドウ糖の比較を示す。

【 図 1 4 】  $7\text{ }\mu\text{m}$  から  $10\text{ }\mu\text{m}$  までの波長範囲について任意単位の 3 人のドナーから取られた 6 つの血液サンプルの血液プラズマスペクトルのグラフであり、曲線上の記号は 25 フィルターの中央波長を示す。

【 図 1 5 A - 1 5 D 】  $1\text{ mg/dL}$  の濃度レベル、 $1\text{ }\mu\text{m}$  の路長で、マンニトール ( 図 1 5 A )、デキストラン ( 図 1 5 B )、n - アセチル L シス테인 ( 図 1 5 C )、そしてブ

10

20

30

40

50

ロカインアミド（図 15 D）のランダムな量を有する 6 サンプルのサンプル母集団のスペクトルである。

【図 16 A - 16 D】水の無いスペクトルについて、マンニトール（図 16 A）、デキストラン（図 16 B）、n - アセチル L シス테인（図 16 C）、そしてプロカインアミド（図 16 D）に関しインターフェレントの存在下でのトレーニングにより得られた校正ベクトルを、クリーンな血漿スペクトル上でのトレーニングにより得られた校正ベクトルと比較するグラフである。

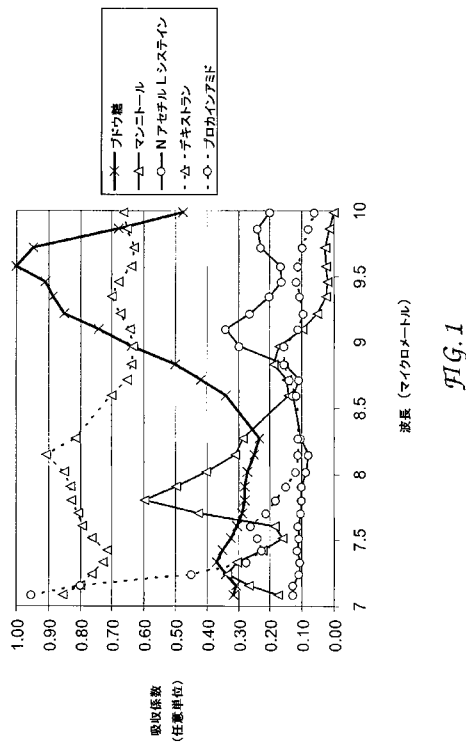
【図 17】流体ハンドリングシステムの略図である。

【図 18】サンプリング装置の第 1 の実施例の略図である。

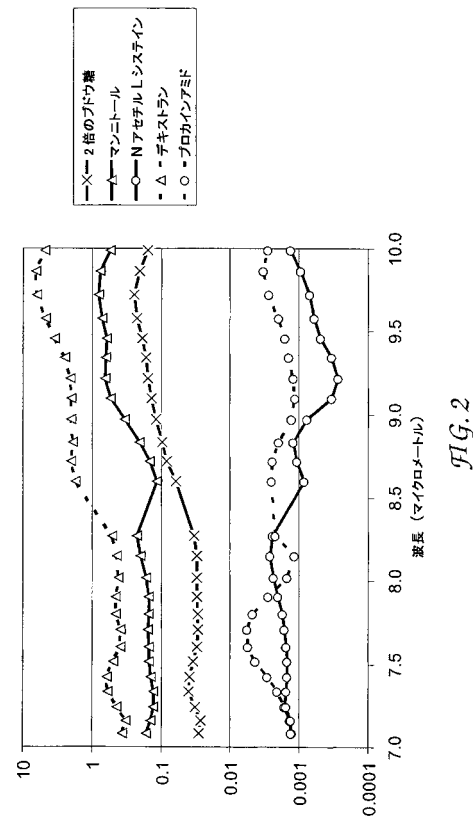
【図 19】サンプリング装置の実施例の詳細を示す略図である。

10

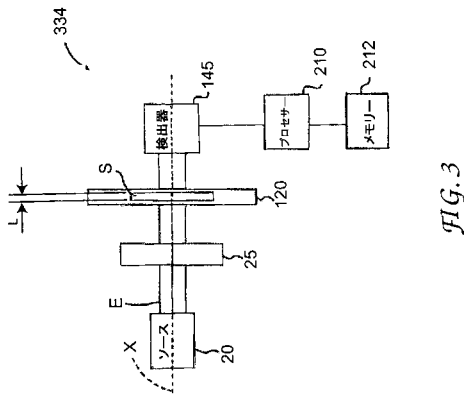
【図 1】



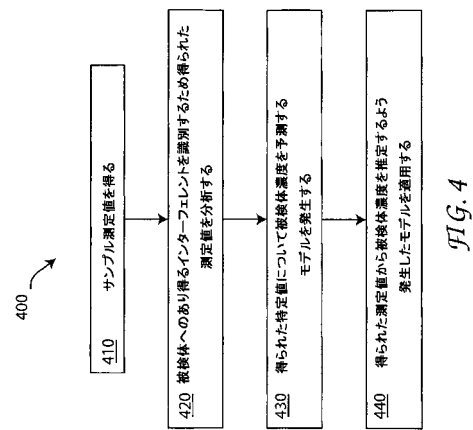
【図 2】



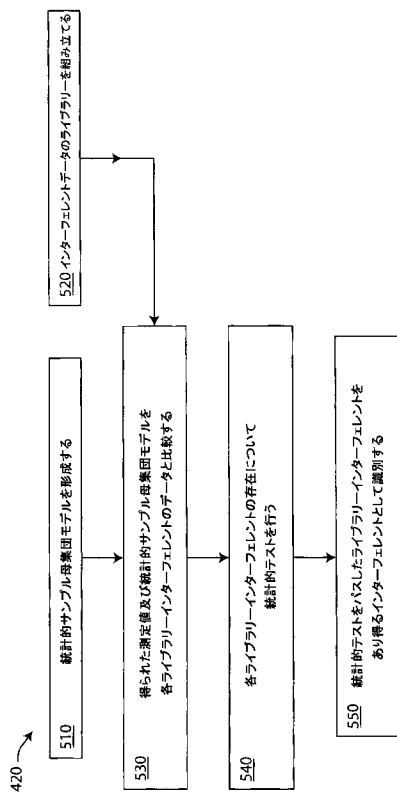
【図 3】



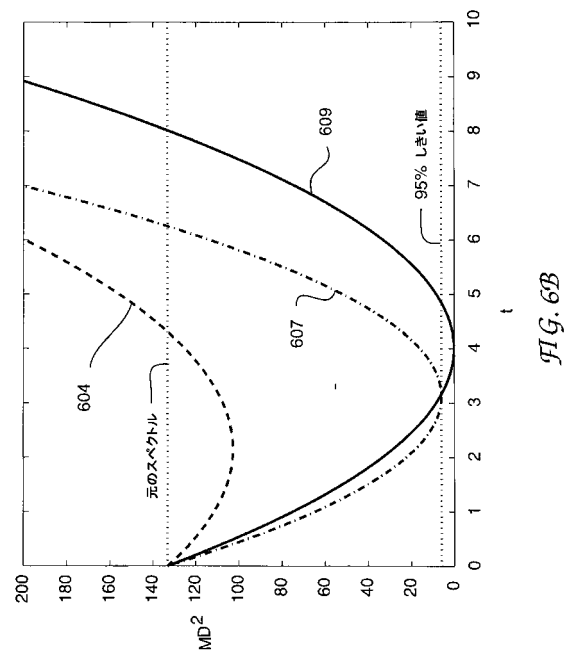
【図 4】



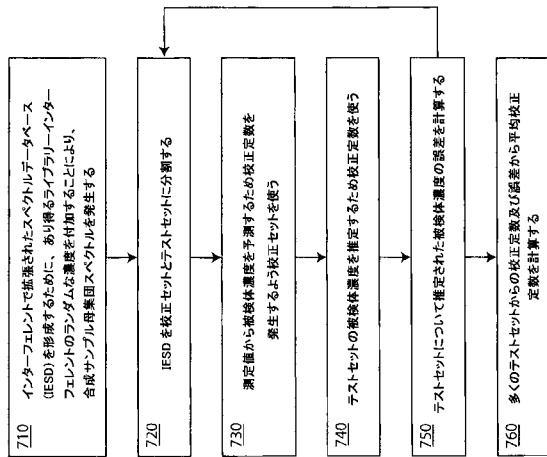
【図 5】



【図 6 B】



【図 7】



430 →

FIG. 7

【図 9】

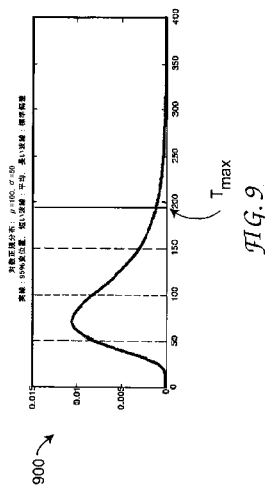


FIG. 9

【図 10】

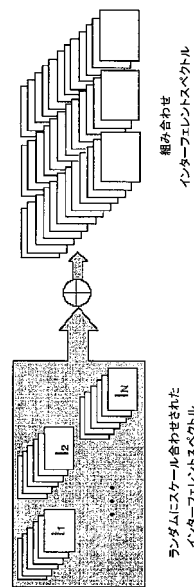


FIG. 10

【図 8】

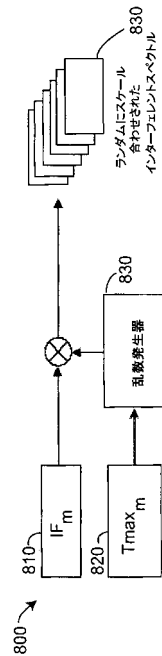


FIG. 8

【図 11】

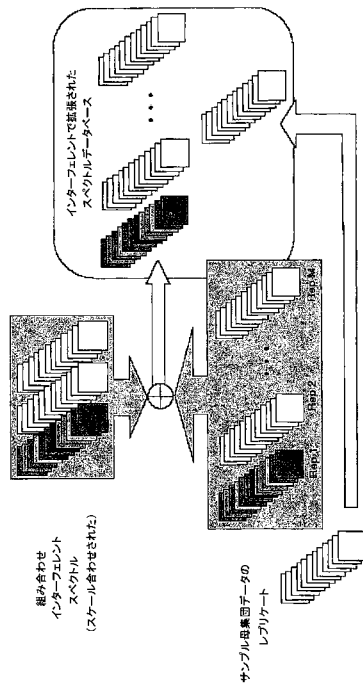


FIG. 11

【図 17】

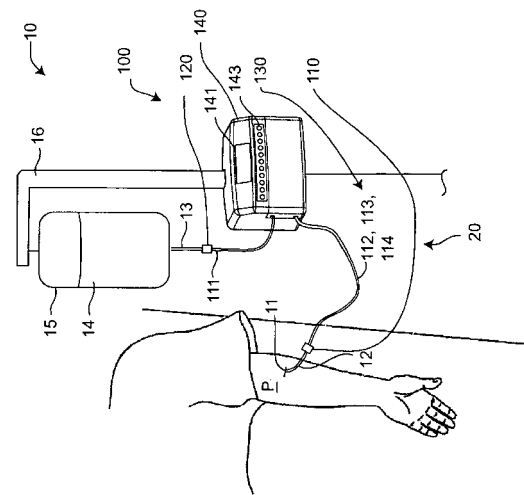


FIG. 17

【図 18】

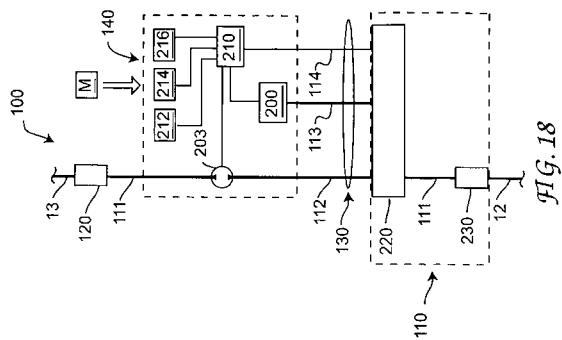


FIG. 18

【図 19】

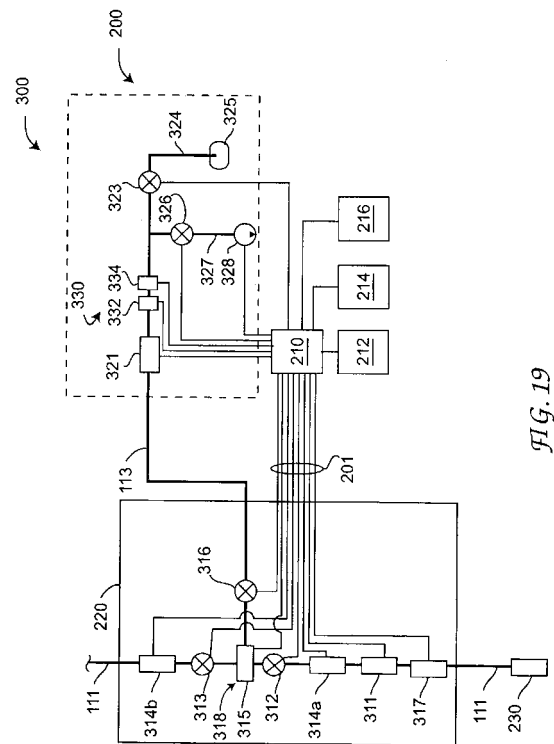


FIG. 19

【図 6 A】

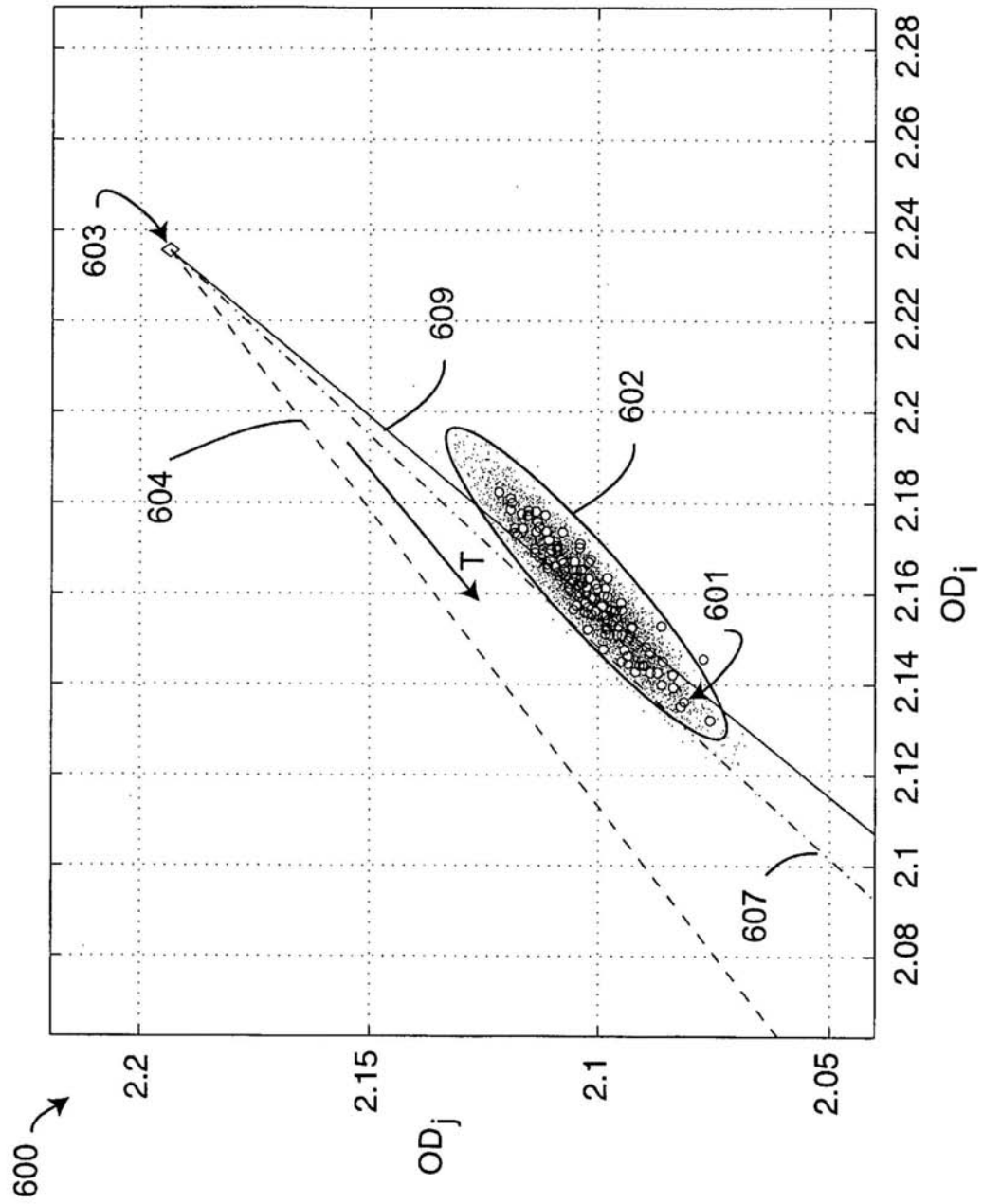


FIG. 6A

【図 12】

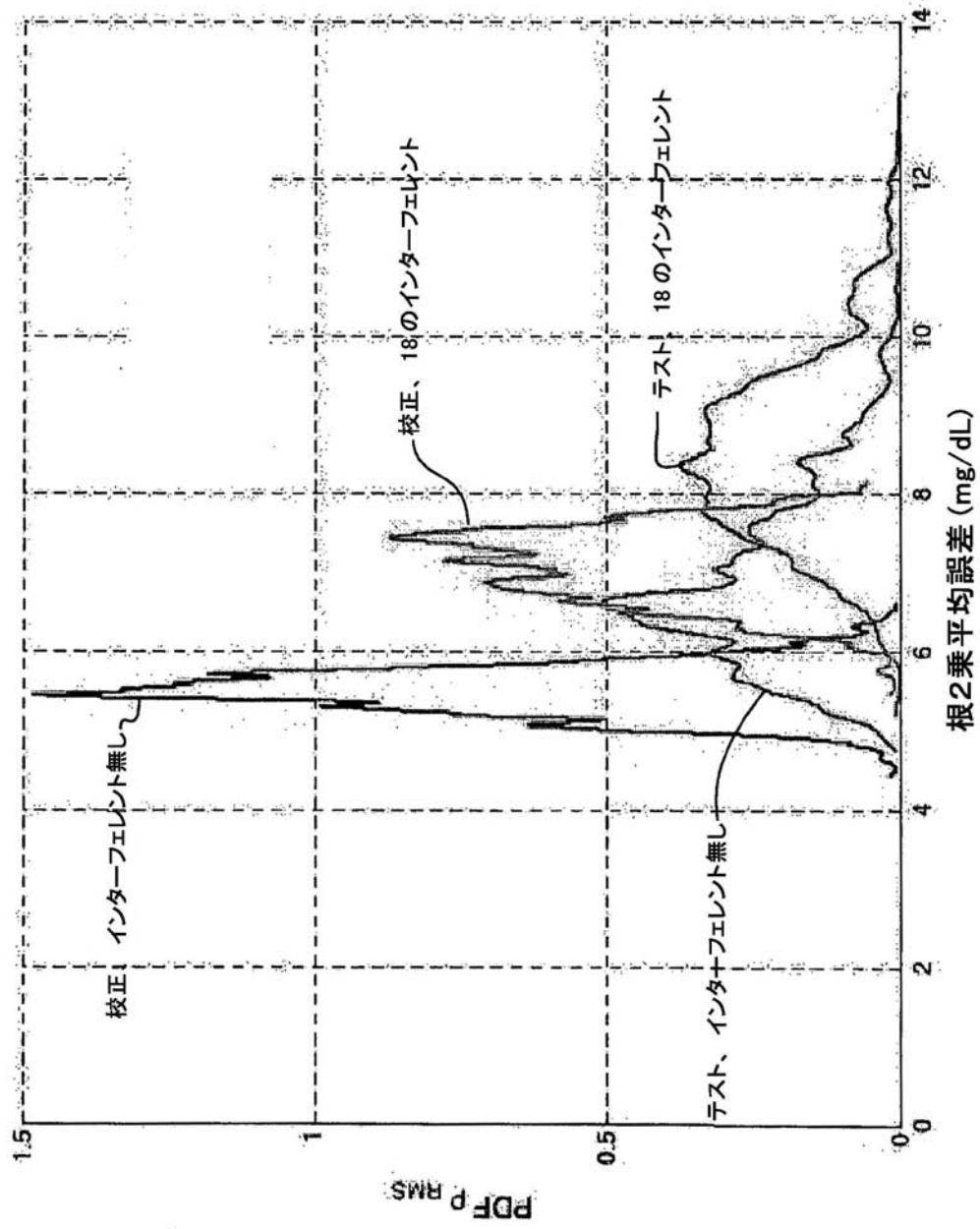
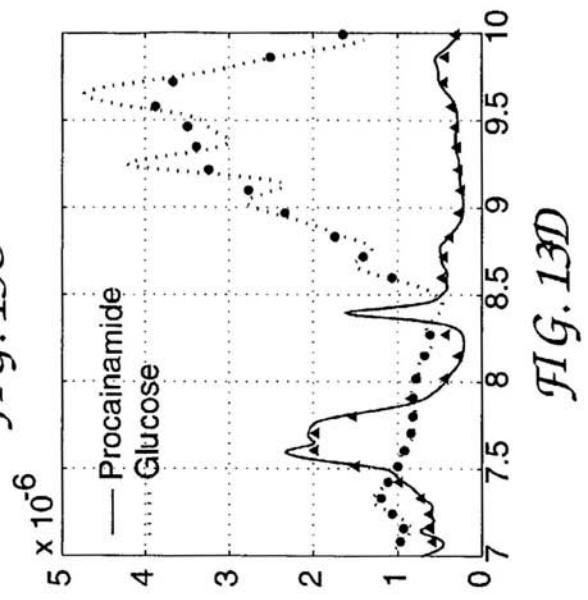
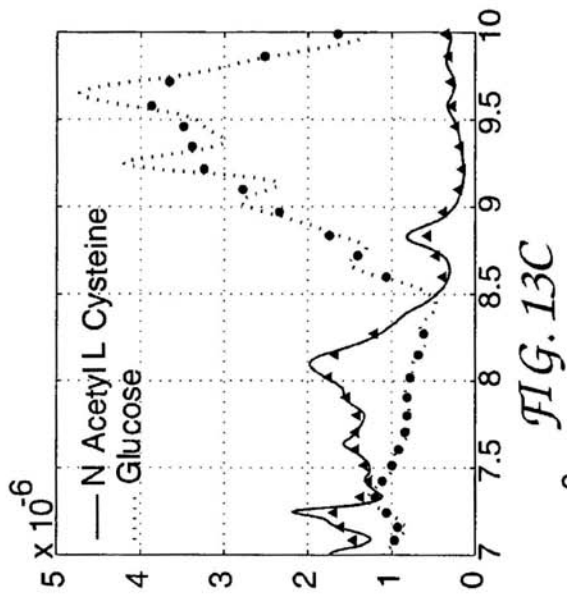
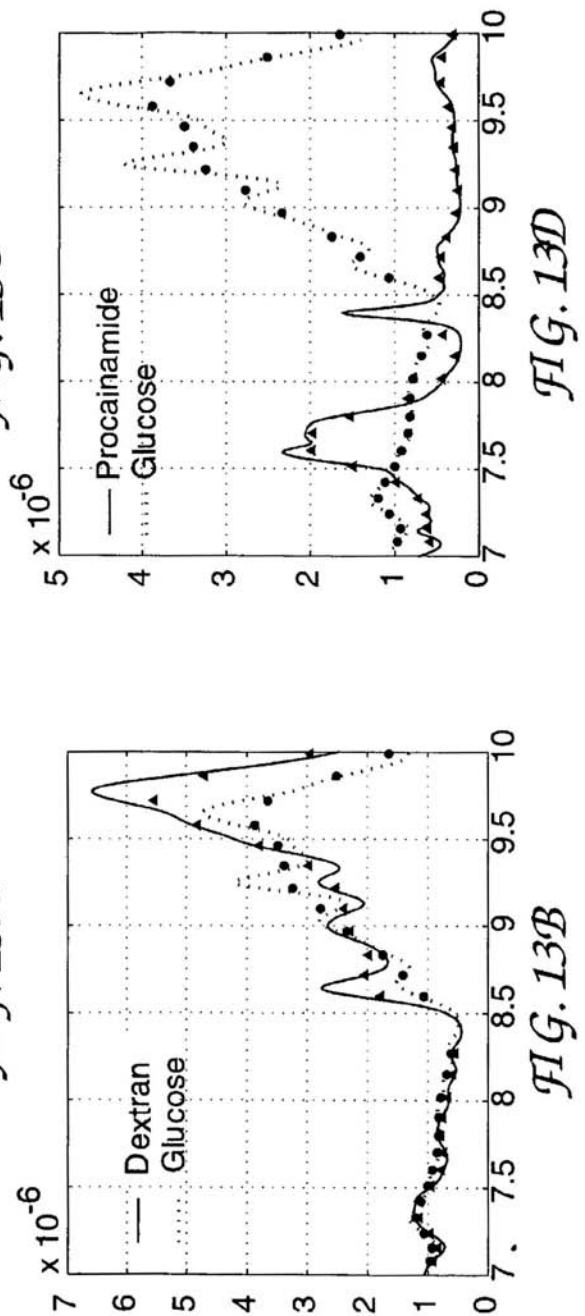
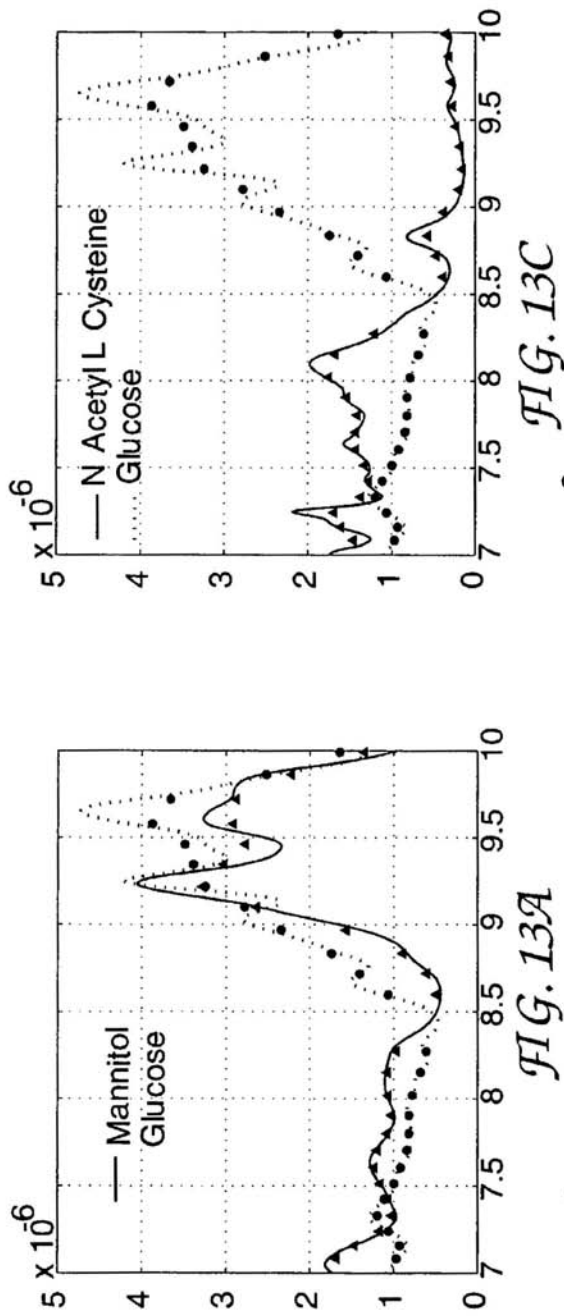


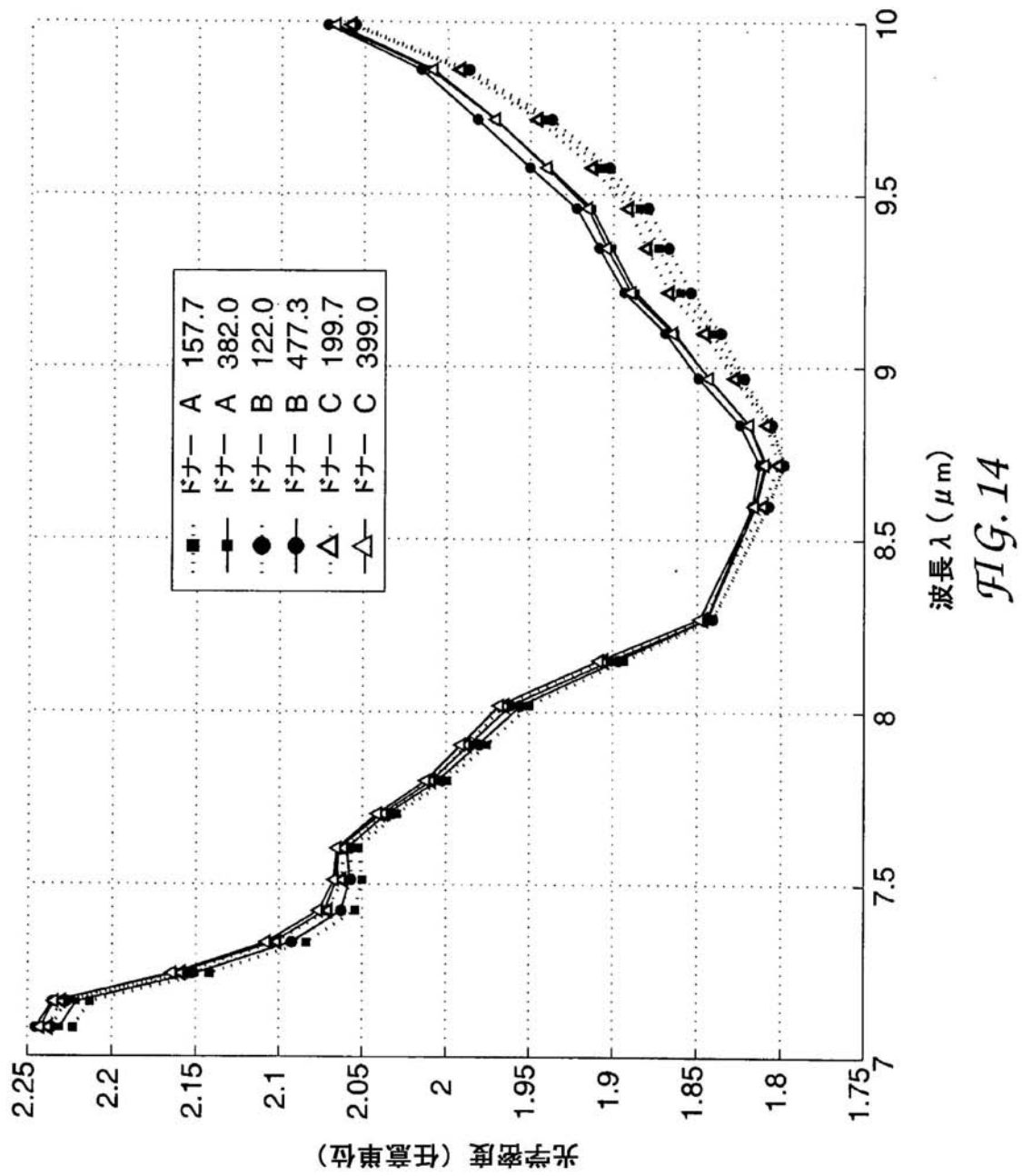
FIG. 12



【図 13A - 13D】



【図 14】

波長  $\lambda$  ( $\mu\text{m}$ )  
FIG. 14

【図 15A - 15D】

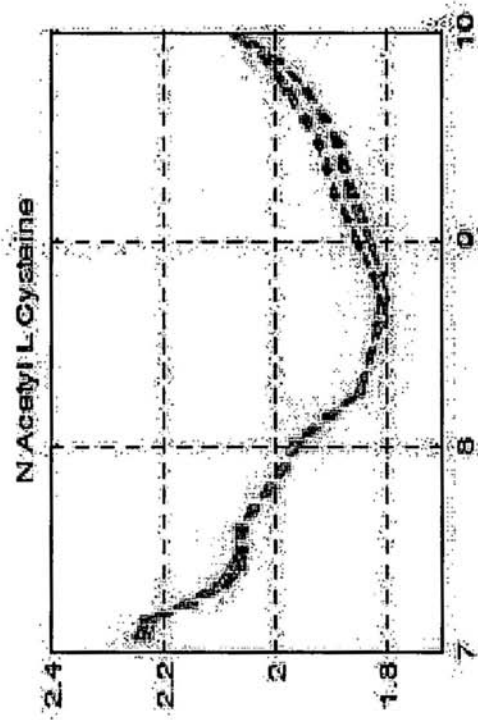


FIG. 15C

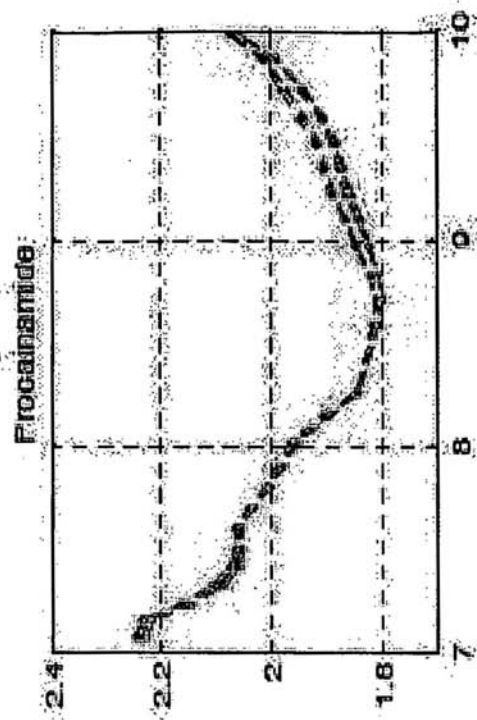


FIG. 15D

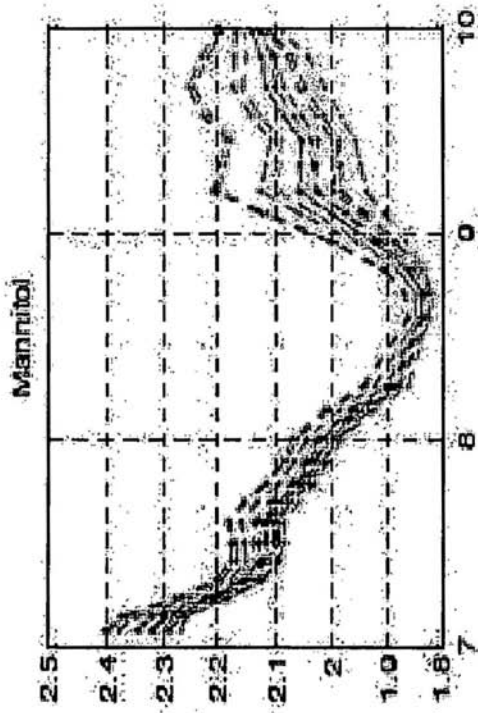


FIG. 15A

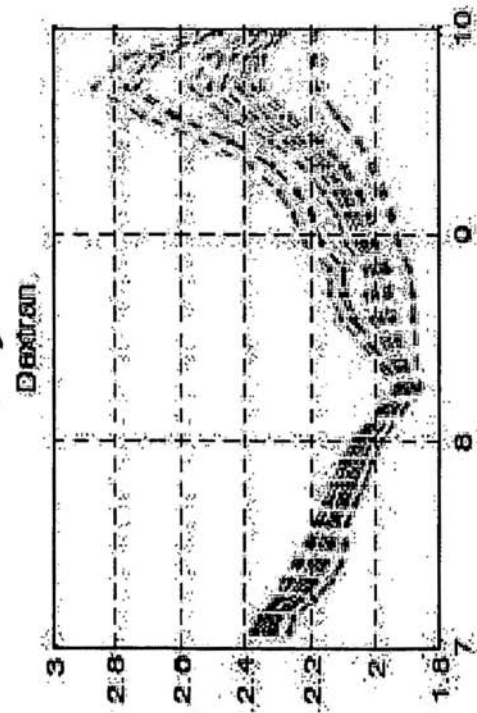
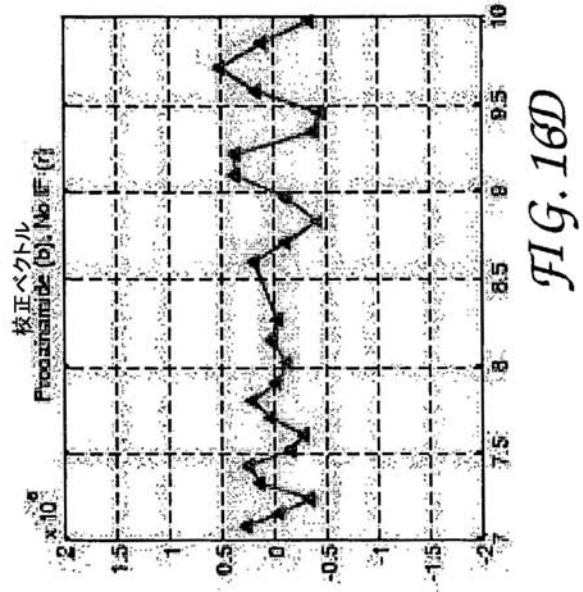
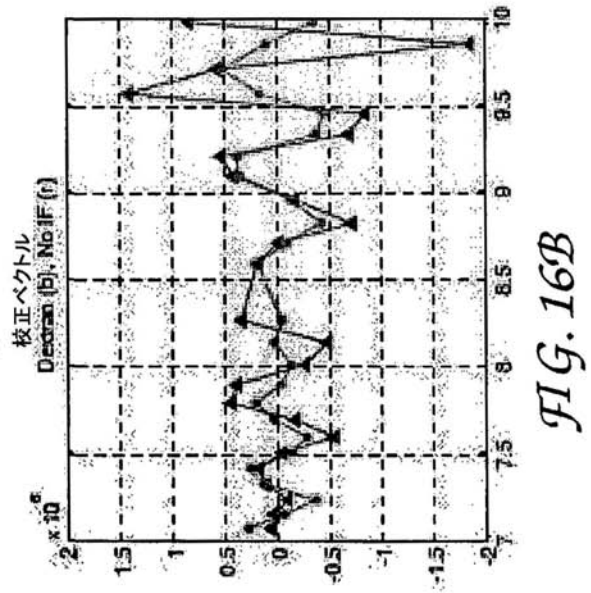
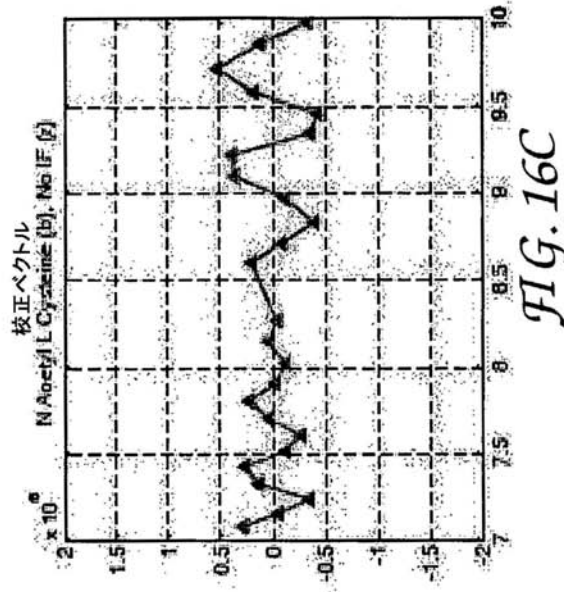
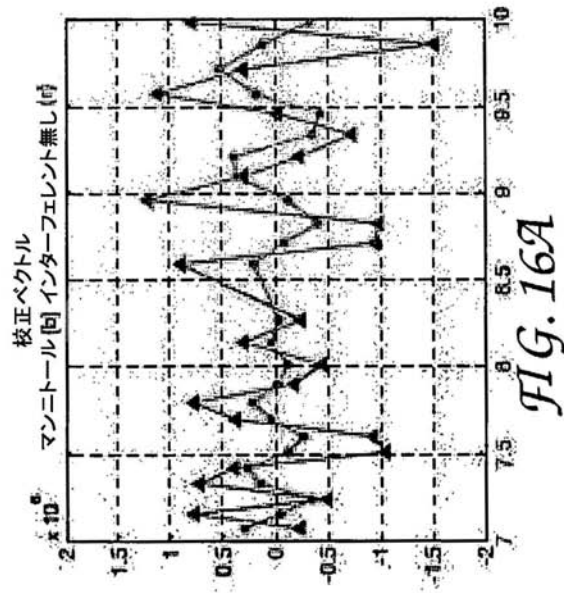


FIG. 15B

【図 16A - 16D】



## 【国際調査報告】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US05/37606
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: G06F 19/00( 2006.01);G01N 33/50( 2006.01)  USPC: 702/19,20 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 702/19,20  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,470,279 (SAMSOONDAR) 22 October 2002 (22.10.02), see entire document.	1-51
A	US 2004/0064259 (HAALAND et al.) 1 April 2004 (01.04.04), see entire document.	1-51
A	US 6,678,542 B1 (BRAIG et al.) 13 January 2004 (13.01.04), see entire document.	1-51
A	US 6,196,046 (BRAIG et al.) 6 March 2001 (06.03.01), see entire document.	1-51
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"I"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 01 May 2006 (01.05.2006)		Date of mailing of the international search report <b>25 MAY 2006</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer <i>Valerie Bell-Hamilton</i> Lori A. Clow Telephone No. 703-308-0196 <i>Lori A. Clow</i> <i>Patent Examiner</i>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/US05/37606
---

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

WEST, STN

search terms: analyte concentration, calibration, computer, automation, flow cytometry, spectroscopy, interferent, calibration vector, glucose

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 スターリング, バーンハード・ビー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 6 ダンビル・エルピン  
ド 8 8 2 タドロー
- (72)発明者 ウイツテ, ケネス・ジー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 5 1 2 9 サンノゼ・ピーター  
ニユー 1 5 4 7 ソンアベ
- (72)発明者 ウエクスラー, マーク  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 4 0 3 サンマテオ・フオー  
ンドアベニユー 1 8 1 テイセカ
- (72)発明者 ツエング, ペング  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 5 0 2 アラメダ・スーザコ  
ート 1 5
- (72)発明者 キーナン, リチャード  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 5 5 0 リバーモア・シツク  
リート 2 3 4 2 スススト

Fターム(参考) 2G059 AA01 BB13 CC13 EE01 EE03 EE12 HH01 JJ02 KK01 MM01  
NN01