

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4773019号

(P4773019)

(45) 発行日 平成23年9月14日 (2011.9.14)

(24) 登録日 平成23年7月1日 (2011.7.1)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 5/00 (2006.01)

A 6 1 B 5/00 1 O 2 A

A 6 1 J 7/00 (2006.01)

A 6 1 B 5/00 1 O 2 C

G O 1 N 27/02 (2006.01)

A 6 1 J 7/00 Z

G O 1 N 27/12 (2006.01)

G O 1 N 27/02

G O 1 N 27/12

A

請求項の数 10 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2001-536039 (P2001-536039)
 (86) (22) 出願日 平成12年11月8日 (2000.11.8)
 (65) 公表番号 特表2003-513694 (P2003-513694A)
 (43) 公表日 平成15年4月15日 (2003.4.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/030692
 (87) 国際公開番号 W02001/034024
 (87) 国際公開日 平成13年5月17日 (2001.5.17)
 審査請求日 平成19年9月21日 (2007.9.21)
 (31) 優先権主張番号 60/164, 250
 (32) 優先日 平成11年11月8日 (1999.11.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507371168
 ユニバーシティ オブ フロリダ リサー
 チ ファンデーション インコーポレーテ
 ィッド
 アメリカ合衆国 フロリダ州 ゲーンズビ
 ル グリントー ホール 223
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100108774
 弁理士 橋本 一憲
 (72) 発明者 ランボタン グ サムサン
 アメリカ合衆国 フロリダ州 ゲインズビ
 ル エス. ダブリュー. 98ス ドライ
 ブ 3916

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物の服薬遵守を監視するためのマーカー検出の方法および器具

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬剤を服用することにおいて患者の服薬遵守 (compliance) を判断するための装置であ
 って、該薬剤は、薬物を、嗅覚マーカー添加物と組み合わせて含み、前記装置は、

(i) 吐かれた息において前記マーカー添加物に応答するセンサーと、

(i i) 吐かれた息に対する前記センサーの応答を、前記マーカー添加物の先に測定し
 た試料に対する応答と比較するための手段と、

を含み、ここで、前記装置は、患者に適合するマウスピースまたはノーズピースを介して
 患者が装置に直接吐き出すことができるよう適合されている、装置。

【請求項 2】

前記センサーが、半導体ガスセンサーまたは導電性高分子ガスセンサーである、請求項
 1 記載の装置。

【請求項 3】

前記嗅覚マーカー添加物がニオイ化合物である、請求項 1 または 2 記載の装置。

【請求項 4】

前記嗅覚マーカー添加物が香味成分である、請求項 1 または 2 記載の装置。

【請求項 5】

前記香味成分が、トランス-アネトール、ベンズアルデヒド、ブチルイソブチレート、
 シンナムアルデヒド、シトラール、メントール、または α -ピネンである、請求項 4 記載
 の装置。

【請求項 6】

前記薬剤の摂取に基づき、前記マーカー添加物が患者の口腔内で反応可能であり、その後前記センサーにより検出可能になる、請求項 3～5 のいずれか一項記載の装置。

【請求項 7】

前記薬剤の摂取に基づき、前記マーカー添加物が胃腸管内で吸収可能で、肺中に排出可能で、その後前記センサーにより検出可能である、請求項 3～5 のいずれか一項記載の装置。

【請求項 8】

吐かれた息においてマーカー添加物が検出可能か否かを判断するための方法であって、

(a) 吐かれた息の試料を得るステップと、

(b) 該吐かれた息の試料を、該吐かれた息中に存在する場合に前記マーカーの存在を直ちに検出する装置を用いて分析するステップと、

(c) 吐かれた息中の前記マーカーの存在に基づき、患者の服薬遵守を判断するステップと、

を含む方法。

【請求項 9】

請求項 8 記載の吐かれた息の試料を処理する方法。

【請求項 10】

患者の息において検出可能である薬剤であって、該薬剤は、薬物を、息中で検出可能である検出可能マーカー物質と組み合わせて含み、ここで、該検出可能マーカー物質は前記薬物と別個である薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、1999年11月8日に出願された米国仮特許出願第60/164,250の恩典を主張するものである。

【0002】

発明の分野

本発明は、薬物の服薬遵守を監視するための、においなどの形式によるマーカーの検出に関連し、より具体的には、マーカーが薬剤自体から直接検出可能な、または薬剤に組み合わされた添加物から検出可能であって、かつ患者が薬剤を服用した後に呼気において検出されるような、方法および器具に関する。

【0003】

発明の背景

医師の薬剤処方に対する患者の服薬不履行 (non-compliance) は、就労時間の損失、医療費の増大、合併症発生率の上昇、および薬物の浪費によって、過剰な健康管理費を引き起こしており、その額は年間1千億ドル程度と試算されている。服薬不履行とは、処方された時刻に処方された用量が服用されないことであり、その結果として薬剤の投薬不足または過剰投薬が起こる。服薬不履行を研究した57件の調査では、薬剤、患者母集団の特性、送達された薬剤または研究方法に関わらず、服薬不履行は全研究対象母集団の15%～95%にも及んだ (Greenberg RN、「薬剤投与された患者の服薬遵守に関する概要 (Overview of patient compliance with medication dosing) : 文献総説」Clinical Therapeutics, 6(5) : 592-599, 1984) 。

【0004】

種々の研究により報告された、最適以下の服薬遵守率は、米国民が高齢化し、高齢化に伴う疾病と闘うために薬剤への依存度が高まるにつれて、より深刻な問題となっている。2025年までには、米国人口の17%以上が65歳を超え (Bell JA, May FE, Stewart RB、「高齢者の臨床研究：倫理的および方法論的考察 (Clinical research in the elderly: Ethical and methodological considerations)」、Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, 21:1002-1007,1987)、高齢者は平均して、65歳未満の人口と比較して3倍以上の薬物

10

20

30

40

50

を服用している (Cosgrove R, 「高齢者の薬物乱用における見解 (Understanding drug abuse in the elderly)」, Midwife, Health Visitor & Community Nursing, 24 (6) :222-223, 1988)。また、高齢化に付随して起こる健忘症によって、大規模に服薬遵守を監視する費用効果の高い方法を考案する必要性がさらに切迫している。

【0005】

さらに、伝染性疾患 (例えば結核および関連する日和見感染症) の患者の服薬不履行は、公衆衛生担当局に年間数百万ドルの費用を生じさせ、かつ伝染病につながる薬物耐性病原体が広範に伝播する可能性を伴う、薬物耐性の可能性を増大させる。

【0006】

米国民に対するこの深刻な脅威と戦うため、費用効果は高いが実施が困難な計画が米国内7箇所で実施されている。同計画では、訓練を受けた専門家によりすべての薬物送達が可能に直接観察される (直接観察療法: DOT) が、この方法は大規模での実施にとって実用的ではない。また多くの技術は、血液採取など侵襲的である。

【0007】

従って、当技術分野においては、非侵襲的、直観的かつ衛生的に、薬剤投与を簡単に監視する段階を提供する、薬物の服薬遵守の改善方法が求められている。

【0008】

発明の簡単な概要

本発明は、薬剤を服用した後に患者の呼気におけるにおいなどのマーカーを検出することにより、薬物の服薬遵守を監視する方法および器具を提供することによって、当技術分野における要求を解決する。マーカーは、薬物自体から直接的にまたはその薬物に組み合わされた添加物から生じる。嗅覚性マーカーの場合、本発明は、好ましくは「人口嗅覚 (artificial nose)」または「電子嗅覚 (electronic nose)」と呼ばれる市販のデバイスなどの電子センサー技術を利用して、非侵襲的に服薬遵守を監視する。本発明はさらに、服薬遵守を (遠隔または近傍で) 探知しかつ必要な警告を提供することのできる、報告システムを含む。

【0009】

したがって、本発明の目的の1つは、処方された薬物の投薬計画に対する患者の服薬遵守を非侵襲的に監視するため、センサー技術 (例えばシリコンチップ技術) を含むが、限定されない方法により、患者の服薬遵守の尺度としてマーカー物質を検出することである。

【0010】

本発明のさらなる目的の1つは、服薬遵守を探知し、服薬不履行の患者、医療従事者、および/または場合によっては保健当局者に対して警告することができる報告システムを提供することである。

【0011】

以下に、添付の図面を参照して本発明を実施例によって説明するが、これは本発明を制限する意図はなく、本発明のその他の目的、特徴および利点は、この詳細な開示および添付の特許請求の範囲から明らかになると考えられる。本明細書で参照もしくは引用される、または優先権の恩典が主張されているすべての特許、特許出願、仮出願、および刊行物は、本明細書の明確な教示と矛盾しない程度に、参照としてその全体が本明細書に組み入れられる。

【0012】

発明の詳細な説明

本発明は、薬剤を服用した後の患者の呼気から検出用に放出されたマーカーを検出することによって、薬物の服薬遵守を監視するための方法および器具を提供する。検出されるマーカーは、薬剤自体から直接的に、またはその薬剤に組み合わされた新たな添加物から生じる (本明細書中で「マーカー」と呼ぶ)。このようなマーカーは、好ましくは嗅覚マーカー (におい) を含み、また、後述のように種々の方法で検出されうるその他の物質および化合物を含む。本開示を通じて、マーカーまたはマーカー物質とは、薬剤に添加されるまたは薬剤とともに (すなわち、丸剤の被覆として) 服用される物質で、患者がその薬剤

を服用したことの指標としてその物質の物理的または化学的性質により検出される物質と定義される。これには、薬剤をそれ自体のマーカーとして利用することも含む。次に、マーカー物質は、電子嗅覚または、マーカーのIR、UV、もしくは可視吸収、もしくは蛍光を検出するための分光光度計または、マーカーの特徴的な質量表示を検出するための質量分析計を含むが、これらに限定されないデバイスにより検出される。

【0013】

ガスセンサー技術

本発明は好ましくは、「人口嗅覚」または「電子嗅覚」と呼ばれる市販のデバイスのようなガスセンサー技術を用いて、服薬遵守を非侵襲的に監視する。電子嗅覚は主として食品産業、ワイン産業、および香水産業で用いられており、その感度によって、グレープフルーツオイルとオレンジオイルを識別でき、かつにおいが人間の嗅覚に対して明らかになる前に生鮮食品の腐敗を検出することが、可能になっている。医学に基づいた研究および応用はほとんどなされてこなかったが、最近の例により、この非侵襲的な技術の持つ効力が実証されている。特定の細菌に特異的なにおいについて、患者の呼気を単に分析することによって、電子嗅覚が肺内の細菌感染の存在を決定している (Hanson CW, Steinberger H A: 「肺内感染の存在を診断するための新たな電子嗅覚の使用 (The use of a novel electronic nose to diagnose the presence of intrapulmonary infection)」 *Anesthesiology*, V87, No. 3A, 要旨 A269, Sep. 1997)。ある泌尿生殖器診療所では、細菌性膣炎のスクリーニングおよび検出に電子嗅覚を利用し、訓練後には94%の成功率を達成している

(Chandiok Sら: 「細菌性膣炎のスクリーニング: 人口嗅覚技術の新たな応用法 (Screening for bacterial vaginosis: a novel application of artificial nose technology)」 *Journal of Clinical Pathology*, 50(9):790-1, 1997)。また、特定の細菌種も、その生物によって生成される特殊なにおいに基づいた電子嗅覚を用いて、同定されうる (Parr y ADら: 「脚部潰瘍のにおいの検出により、β溶血性連鎖球菌の感染を同定する (Leg ulcer odor detection identifies beta-haemolytic streptococcal infection)」 *Journal of Wound Care*, 4:404-406, 1995)。

【0014】

ガスセンサー技術を説明する多数の特許は、以下を含む: Buchlerの米国特許第5945069号「ガスセンサー試験チップ (Gas sensor test chip)」、Mifsudらの米国特許第5918257号「におい物質検出用の方法およびデバイス、ならびに応用 (Method and devices for the detection of odorous substances and applications)」、Kodaらの米国特許第4938928号「ガスセンサー (Gas sensor)」、Grateの米国特許第4992244号「ガス検出マイクロセンサーにおけるジチオレン錯体の被膜 (Films of dithiolene complexes in gas-detecting microsensors)」、Wrightonらの米国特許第5034192号「分子に基づく超小型電子デバイス (Molecule-based microelectronic devices)」、Kolesar, Jr.の米国特許第5071770号「#3重合被膜を用いた気体成分の同定の方法 (Method for gaseous component identification with #3 polymeric film)」、Zakinらの米国特許第5145645号「導電性高分子による選択種センサー (Conductive polymer selective species sensor)」、Hirataらの米国特許第5252292号「アンモニアセンサー (Ammonia sensor)」、Parkらの米国特許第5605612号「ガスセンサーおよびその製造方法 (Gas sensor and manufacturing method of the same)」、Yamagishiらの米国特許第5756879号「揮発性有機化合物センサー (Volatile organic compound sensors)」、Althainzらの米国特許第5783154号「ガスの還元または酸化用のセンサー (Sensor for reducing or oxidizing gases)」、およびKimuraらの米国特許第5830412号「センサーデバイスならびにそれぞれセンサーデバイスが組み込まれた災害防止システムおよび電子設備 (Sensor device, and disaster prevention system and electronic equipment each having sensor device incorporated therein)」。さらに、これらはすべてその全体が参照として本明細書に組み入れられる。

【0015】

当業者に公知である多数のマーカー物質の検出方法を、本発明の方法に利用することができる。例えば、ガス成分分子の分離による、選択的な検出方法からなるガスクロマトグラ

フィを、マーカー監視の手段として用いてもよい。本発明で意図される検出の別の例としては、すべて参照として本明細書に組み入れられる、Tamadaの米国特許第5,771,890号およびTierneyの米国特許第5,954,685号に開示されているような経皮的な／経皮性の（transcutaneous/transdermal）検出、ならびに「Gluco Watch(登録商標)」の商標でCygnus社から販売されている、逆イオン導入法を利用する市販のデバイスなどが含まれる。汗、唾液、尿、粘液、毛髪、爪、涙液、および他の身体排出物などの、同業者に公知の体液を介した本発明のマーカー検出もまた、本明細書において意図される（例えば染色剤、濾過液、ならびに、呈色反応、分光光度計などに関する結合剤および試薬による処理と組み合わせたイオン交換計量棒（dipstick）を介して）。マーカー物質の検出分野における最近の開発には、半導体ガスセンサー、質量分析計、IRまたはUVまたは可視または蛍光の分光光度計が含まれるが、これらに限定されない。マーカー物質は半導体の電気抵抗を変化させることによって半導体の電気特性を変化させ、この変化を測定することによってマーカー物質の濃度を決定することができる。マーカー物質の検出に用いられるこれらの方法および器具は、数分から数時間を要するガスクロマトグラフィによる検出時間と比較して、検出時間が数秒程度と比較的短時間である。この他、本発明で意図される最近のガスセンサー技術として、導電性高分子ガスセンサー（「高分子の（polymeric）」）を有する器具、および表面弾性波（SAW）ガスセンサーを有する器具が含まれる。

10

【0016】

導電性高分子ガスセンサー（「化学抵抗器chemoresistor」とも呼ばれる）は、におい物質の分子に感受性のある導電性高分子の被膜を有する。におい物質の分子に接触すると、センサーの電気抵抗が変化し、この抵抗の変動を測定することによりにおい物質の濃度を決定できる。この種のセンサーの利点は、室温付近の温度で機能することである。また、選択された導電性高分子に応じて、異なるにおい物質を検出するための、異なる感度を取得することができる。

20

【0017】

各センサーが異なるガスに別々に反応して、におい物質の選択性を増大させるように設計された、センサーのアレイ中に、高分子ガスセンサーを作製することができる。

【0018】

表面弾性波（SAW）ガスセンサーは一般的に、におい物質を選択的に吸収できる高分子被覆に覆われた、圧電性を有する物質を含む。結果として生じる質量変化は共鳴周波数を変化させる。この種のセンサーによって、非常に適した、におい物質の質量-体積測定が可能である。SAWデバイスにおいて、互いにかみ合わせた（interdigitated）電極セット間の表面弾性波を伝播するために基体を使用される。変換器の表面は化学選択性材料で被覆される。基体に被覆された化学選択性材料と化学分析物とが相互作用すると、結果として伝播波の速度の振幅などのSAW特性が変化する。波の特性における検出可能な変化は、化学分析物の存在を意味する。SAWデバイスは、Wohltjenの米国特許第4,312,228号およびPykeの米国特許第4,895,017号、ならびにGroves WA:「前濃縮と共に表面弾性波センサーアレイを用いた、呼気中の有機蒸気の分析：前濃縮用吸収剤の選択および特徴付け（Analyzing organic vapors in exhaled breath using surface acoustic wave sensor array with preconcentration: Selection and characterization of the preconcentrator adsorbent）」Analytica Chimica Acta 371 (1988) 131-143など、多数の特許および刊行物に記載されており、これらはすべて参照として本明細書に組み入れられる。本発明の実施に適用可能な化学選択性被覆を用いる、当業者に公知の他の種類の化学センサーには、バルク弾性波（BAW）デバイス、プレート（plate）弾性波デバイス、互いにかみ合わせた微小電極（IME）、および光導波路（OW）デバイス、電気化学センサー、ならびに導電センサーが含まれる。

30

40

【0019】

化学選択性被膜被覆を用いる化学センサーの作動性能は、被覆の厚さ、均一性、および組成に大きく影響される。これらのバイオセンサーに関しては、被覆の厚さの増加は感度に有害な影響を及ぼす。被覆のうち、変換器基体にすぐ隣接する部分だけが変換器により感

50

知される。高分子被覆が厚すぎれば、SAWデバイスが周波数変化を記録する感度は低下する。被覆材料のこれら外層は、感知される被覆層と分析物について競合し、したがってバイオセンサーの感度を低下させる。また、平均表面積の変化はSAWデバイスの局所振動サイン (signature) に大きく影響するため、化学選択性被覆を用いるセンサーの性能においては被覆の均一性も重要な要因である。したがって、被膜は厚さ15 nm~25 nmで、平坦度1 nm以内で平坦であるよう沈着されるべきである。この点において、あるデバイスから別のデバイスへ、1組のデバイスが同じ感度で作動するよう、被覆が均一かつ再現性があることに加えて、単一のデバイス上の被覆が、基体の活性面全体に渡って均一であることが重要である。被覆が均一でない場合は、分析物曝露に対する反応時間、および曝露後の回復時間が長くなり、センサーの作動性能が損なわれる。被覆の薄い部分は厚い部分より分析物に対して迅速に反応する。その結果、センサー反応信号が平衡値に達するまでの時間が長くなり、被覆が均一である場合より結果は正確ではない。

10

【0020】

高分子および生体材料の、大きな面積の被膜を作製するための最近の技術は、基体を回転させる段階、噴霧する段階、または高分子および揮発性溶媒の溶液に浸漬する段階を伴う。これらの方法は、選択性なしに基体全体を被覆し、かつ溶媒の混入、および溶媒の蒸発が均一でないことに起因する被膜の形態の不均一性を生じる場合がある。また、小面積の生体分子および高分子の単層パターンを作製することができる、マイクロコンタクト (microcontact) 印刷技術およびヒドロゲルスタンピングのような技術もあるが、被膜をマイクロデバイスに変換するためにフォトリソグラフィ化学蒸着などの別個の技術が必要とされる。熱蒸着およびパルスレーザー切除などの他の技術は、安定かつ激しい熱処理によって変性されない高分子にその用途が限られる。基体上にセラミック被覆を形成するために最近開発された物理的な蒸着技術である、パルスレーザー蒸着法 (PLD) によって、被膜被覆の厚さおよび均一性について精密かつ正確な制御がなされる可能性がある。この方法によって、被覆に使用される材料の化学量論的組成からなる標的がパルスレーザーによって切断され、切断された材料が羽毛状の舞い上がり (plume) を形成し、基体上に蒸着される。

20

【0021】

Naval研究所の研究者らが開発した、新たなレーザーに基づいた技術「マトリックス補助パルスレーザー蒸着法 (Matrix Assisted Pulsed Laser Evaporation, MAPLE) を用いる、高分子薄膜が、化学選択性を持つ表面弾性波蒸気センサーの感度および特異性を増大させることが、最近示された。本発明に関して、感度が増大された、化合物特異的なバイオセンサー被覆を設計するために、この技法の変法である「パルスレーザー補助表面機能化法 (Pulsed Laser Assisted Surface Functionalization, PLASF)」が好ましく用いられる。PLASFは、バイオセンサー用途のために受容体または抗体が結合された、センサー用の同様の薄膜を作製する。溶媒の蒸発に起因する被膜の不備を除去することによって、SAWバイオセンサーの反応を改善し、かつ特異的な抗体に対する分子付着を検出することにより、高い感受性および特異性が可能である。

30

【0022】

本発明において患者の呼気を監視して薬剤の服用を検出するには、Cyrano Sciences社 ("CSI") によって提供されているような、特定の非常に高感度な市販の既製品 (COTS) の電子嗅覚10が好ましい (例えば、CSI社の携帯用電子嗅覚および、CSI社の嗅覚チップ (Nose-Chip) (商標) におい感知用集積回路、米国特許第5,945,069号、図1)。これらのデバイスは最小限のサイクル時間を提供し、複数のにおいを検出でき、特別な試料調整や分離条件なしにほとんど任意の環境で機能し、かつ高度なセンサー設計または検査間の洗浄を必要としない。

40

【0023】

マーカー検出用の他の技術および方法は本明細書において意図される。例えば、後に質量分析計などの中央計器で分析するために、患者の息を容器 (vessel) に捕捉することができる。

50

【0024】

本発明は、患者が処方された薬物を適切な時刻および処方された用量で服用しているか否かを、電子嗅覚で呼気を監視および分析することによって判断する。好ましい態様において、本発明のデバイスは、患者が口または鼻から該デバイスに直接息を吐くことができるように設計される。該デバイスは、薬剤および／または薬剤に添加した無害の嗅覚性マーカの存在を検出するように設計される（後述）。

【0025】

本発明の別の好ましい電子嗅覚技術は高分子のアレイ、例えばそれぞれがマーカ（例えばにおい）に曝露される32個の異なる高分子、を含む。32個の個別の高分子はそれぞれにおいに対して様々に膨張し、膜の抵抗に変化を生じ、その特異的なにおいに対するアナログ電圧（サイン）を生成する。次に、標準化された抵抗の変化がプロセッサに転送され、センサーアレイにおけるパターンの変化に基づいて、においの種類、量、および質を同定することができる。この固有の反応により、においの特徴付けに使用される明確な電気的フィンガープリントが得られる。アレイの抵抗変化のパターンは試料の診断に役立つ一方、パターンの強度は試料の濃度を表す。

【0026】

特異的なにおいに対する電子嗅覚の反応は、従来のガスセンサーの特徴付け技術の組み合わせを用いることによって、完全に特徴付けることができる。例えば、センサーをコンピュータに接続することができる。マーカの分析結果は、コンピュータ画面に表示し、保存、転送することができる。データ分析器により、反応パターンを、以前に測定し特徴付けた公知のマーカ由来の反応と比較することができる。ニューロコンピュータ（neural network）など数多くの技術を用いてこれらパターンを照合することができる。例えば、32個の高分子のそれぞれに由来するアナログ出力を「ブランク」または対照のにおいと比較することにより、ニューロコンピュータはそのマーカに固有のパターンを確立し、続いてそのマーカを認識できるようになる。特定の抵抗器の幾何学的配置は、感知されている特定のマーカに対する所望の反応を最適化するように選択される。本発明の電子嗅覚は、好ましくは、同時に種々の薬剤に関して気相および液相の生物学的溶液に適した、自己校正高分子システムである。

【0027】

本発明の電子嗅覚は、高分子被覆のパルスレーザー蒸着用に改変された真空槽内で製造された集積回路（チップ）を含んでもよい。それにより、薄膜蒸着波の同時検出が行われ、高感度のSAWセンサーを得るための至適条件が得られる。バイオセンサー被覆の形態および微細構造は処理パラメータの関数として特徴付けられる。

【0028】

本発明で用いられる電子嗅覚は、好ましくは、患者がデバイスに直接息を吐けるように改変される。例えば、患者をデバイスと接続して、容易に呼気がセンサーに送達されるよう、マウスピースまたはノーズピースが提供される（例えば米国特許第5,042,501号を参照）。改変された電子嗅覚のニューロコンピュータからの出力は、同じ患者がデバイスに直接息を吐く場合、および電子嗅覚に標本抽出される前に呼気を乾燥させる場合とで、類似しているべきである。

【0029】

「乾燥した」ガスでのみ機能する特定の電子嗅覚デバイス（SAWセンサーではなくても）に関しては、呼気中の湿度が問題となる。本発明でこのような湿度感受性のデバイスを用いる場合は、患者が試料を脱湿する手段を有するデバイスへ直接息を吐けるよう、そのような電子嗅覚技術を適合させる。これは、市販の脱湿器または人工鼻（HME）など、乾燥ガスによる換気中に気道が乾燥するのを防ぐように設計されたデバイスを含むことによって、達成される。または、通常の呼吸における脱水を防ぐために、解剖学的、生理学的な脱湿器である鼻を通じて、患者は息を吐いてもよい。

【0030】

薬剤マーカ

10

20

30

40

50

嗅覚性被覆または添加物（本明細書を参照）を含むまたは含まない薬物が摂取されると、検出は3通りの状況で行われる。1つの状況では、薬物および／または添加物もしくは被覆は、摂取されると口腔、食道、および／または胃の中を「被覆」し、またはそこに残存し、呼気において検出される（息の消臭ミントを食べた後に口腔内に残る味または風味と同様）。2番目の場合では、嗅覚性被覆または添加物（または薬物）が口腔または胃の中で酸または酵素と反応し、「げっぷ」によりまたは呼気において検出されうる、マーカーを産生または遊離する。3番目では、薬物および／またはマーカー添加物が胃腸管で吸収され肺中に排出されうる（すなわち、アルコールは急速に吸収されて酒気検出器で検出される）。一般的に、薬剤自体、丸剤、その被覆もしくは薬剤の懸濁液に添加される、または薬剤と共に何らかの形式で個別に服用される無毒性マーカー（その化学的または物理的特性によって検出されうる）は、その薬剤されたとおりに服用されたか否かを判断するための方法を提供する。

10

【0031】

検出は3通りの機序のいずれによっても可能であるが、経口摂取後に肺から薬物が排出されるまでには通常、より長い時間を要する。患者が薬物服用後に検査が行われるのを待たなくてもよいよう、摂取後に迅速に検出することが好ましい。

【0032】

しかし、肺からの排出後に検出することが好ましい場合もありうる。これは例えば、マーカーまたは嗅覚性マーカーが静脈内経路によって投与される薬剤に添加される場合が考えられる。このような状況では、静脈内に注射された薬剤は速やかに肺に到達し排出されるので、排出が迅速に生じる可能性がある。

20

【0033】

このように、患者が薬物を摂取する場合、本発明の好ましい態様では、薬物の存在が電子嗅覚を用いて患者の呼気中で（または可能性として、患者に故意にげっぷを出すよう要求することによって）ほぼ直後に検出される。特定の薬物組成は呼気中での検出ができないこともある。胃内での薬剤の溶解を防ぐ被覆を有するものもありうる。いずれの場合においても、代替の態様として、丸剤の被覆、丸剤中の別個の速溶性区画内、または溶液（薬剤が液状または懸濁液状である場合）に添加された無毒性の嗅覚性マーカー（例えば揮発性の有機蒸気）により、薬物が処方されたとおりに服用されたかを判断する方法が提供される。嗅覚性マーカーとしてかなり多くの非有害性（benign）化合物を使用することができ、好ましくはマーカー物質は口腔、食道、または胃を短時間覆い、呼気またはげっぷの中に吐出される。電子嗅覚はそれらの存在とともに濃度も決定する。丸剤、カプセル剤、速溶性丸剤については、マーカーを被覆として加える、または薬剤に物理的に組み合わせる、もしくは添加することができる。また、マーカーを液剤および吸入器、または他の投薬法に含むこともできる。本発明の電子嗅覚は、使用の際、あらかじめ決定された無毒性の嗅覚性マーカーと同様に、嗅覚性マーカーなしで直接検出されうる薬剤を同定する。電子嗅覚は種々の薬物の存在だけでなく薬物の濃度も決定すると考えられる。

30

【0034】

実施において、好ましくは、薬剤を摂取する前に必要に応じて、電子嗅覚を用いて患者の基線マーカースペクトルを同定する。これは、患者が1度に複数の薬物を摂取するよう指示されている場合に複数の薬物を検出する上で、また胃、口腔、食道、および肺で種々の食物およびにおいにより起こりうる干渉を検出する上で、有益となると考えられる。

40

【0035】

本明細書で「嗅覚性マーカー」と呼ばれる物質は、その物理的および／または化学的特性によって検出され、薬剤をそれ自体のマーカーとして使用することも含まれる。好ましいマーカーとしては以下が含まれるが、これらに限定されない：トランス-アネトール(1-メトキシ-4-プロペニルベンゼン)-アニス；ベンズアルデヒド(ベンゾインアルデヒド)-苦扁桃；ブチルイソブチレート(n-ブチル2,メチルプロパノアート)-パイナップル；シナムアルデヒド(3-フェニルプロペナール)-桂皮；シトラール(2-トランス-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエン-1-オール)-柑橘類；メントール(1-メチル-4-イソプロピルシクロ

50

ヘキサン-3-オール)-メントール； および、 α -ピネン(2, 6, 6-トリメチルビスクロ-(3, 1, 1)-2-ヘプテン)-パイン。これらは食品産業で風味成分として使用されており、連邦規則集第21章（以下参照）に記載のとおり米国食品医薬品局により認可されているため、これらのマーカーは好ましい。さらに、これらのマーカーは風味・抽出物製造者協会（Flavor and Extract Manufacturer's Association）により「一般的に安全であると認められる」区分に分類されている。また、これらのマーカーはすべて天然物であり、かつ混合物ではなく単一の個別の化合物であるため検出が容易であり、検出デバイス内での検出を増強させるような種々の化学構造を表す。これらは概して水に難溶性であり、そのため揮発性および呼気中の検出が増強される。

【0036】

明らかに、使用されうるマーカー物質の数は膨大であり（参考文献：「フェナローリ風味成分入門書（Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients）」第3版，CRC 出版，ボカ・ラトン，1995）、そのような他の適切なマーカーの使用は本明細書において意図される。

【0037】

嗅覚性マーカーを効果的に使用するには、好ましくは、薬剤（例えばカプセル剤、錠剤、ゲルカプセル剤（gel-caps））を速溶性のブドウ糖および／またはショ糖とともに公知のマーカー物質で被覆する（すなわち、空気中で凝集した糖結晶状のマーカーで薬剤を被覆する）。これにより唾液の分泌が促進され、マーカーが口腔内に広がり、口腔内での持続時間が長くなる。薬剤が嚥下される際に咽喉および食道もマーカーで被覆されるため、検出がさらに増強される。

【0038】

デバイスは、好ましくは、特定の薬物、薬物のクラス、および／または選択されたマーカーについてあらかじめ決定された用法指示プロフィールを利用する。マーカーを特定の薬物または薬物のクラスに対して使用できる。例えば、患者が抗生物質、抗高血圧薬、および抗逆流薬を服用している場合がある。1つのマーカーを、1つのクラスとしての抗生物質、またはエリスロマイシンなど抗生物質のサブクラスに対して、使用できる。別のマーカーを、1つのクラスとしての抗高血圧薬、またはカルシウムチャネル遮断薬など抗高血圧薬の特定のサブクラスに対して、使用できる。抗逆流薬についても同様である。さらに、マーカー物質を組み合わせる使用することによって、かなり少数のマーカーで多数の薬剤を特異的に同定することが可能である。

【0039】

薬物または選択されたマーカーで被覆された薬物が服用されると（図2）、薬物は口腔内で溶解される（または胃の中で消化される、肺へ転送される、など）。次に、患者が息を吐くと、電子嗅覚は薬物または選択されたマーカーで被覆された薬物を検出して（図2～4）、薬剤が用量に基づいて服用されたことを確認できる。電子嗅覚は、監視目的のために、患者の息から感知されたデータを記録および／または転送することができる。

【0040】

本発明の主たる目標は、（ときとして物忘れをするとしても）動機付けされた、責任感のある個人の服薬遵守を改善し記録することであるが、中には意図的に服薬をしない患者、あるいは服薬されなければ公衆衛生上の危機（すなわち薬剤耐性結核の蔓延）が生じる患者も少数存在する。これらの個人がセンサーを「だます」ための欺瞞的な習慣（すなわち、錠剤またはカプセルを少量の水に溶解してマーカーを放出させる）を用いていないことのさらなる保証として、検出器に圧センサーを組み込んで、患者が実際にデバイスを通じて息を吐くことを記録することができる。呼気に対する抵抗を増加させるフローリストラクター（flow restrictor）を組み込んでもよい。システムに圧変換器を単に加えるだけで、息を吐き出している間じゅう、基線からの圧変化を測定することができる。さらに、欺瞞の可能性が高い環境（すなわち施設および刑務所）で、その結果が厳しい場合に、デバイスに追加することのできる多数の検出器は入手可能である（すなわち、呼吸終期の二酸化炭素モニター）。

【0041】

さらなる態様も本明細書で意図される。薬剤の肺への送達は、特に喘息および慢性閉塞性肺疾患などの疾患について、十分に公知である。こうした場合、薬剤（すなわち、副腎皮質ホルモン、気管支拡張薬、抗コリン作用薬など）は霧状化またはエアロゾル化され、口から直接肺に吸入されることが多い。これにより、冒された器官（肺）へ薬剤を直接送達することが可能となり、経腸（経口）投与で一般的な副作用が減少する。定量噴霧吸入器（MDI）または噴霧器がこの経路による薬剤の送達に一般的に用いられている。最近では、CFCなどの噴射剤を必要としないことから乾燥粉末吸入器が次第に普及している。噴射剤は、喘息発作を悪化させ、またオゾン層を枯渇させることが示されている。乾燥粉末吸入器は、インスリン、ペプチド、およびホルモンなど、以前は他の経路でのみ投与されていた薬物にも使用されている。

10

【0042】

これらの送達システムにも嗅覚性マーカーを添加することができる。これらのデバイスは薬剤を肺経路で送達するように設計されていることから、センサーアレイをこれらのデバイスに組み込むことができ、患者がデバイスを通して息を吐き返すだけで記録が行われる。

【0043】

最後に、デバイスを鼻腔内経路による薬剤の投与に利用できる。この経路はウイルス感染またはアレルギー性鼻炎の患者で用いられることが多いが、さらにペプチドおよびホルモンの送達に次第に利用されつつある。さらに、これらのデバイスにセンサーアレイを組み込むのは簡便であり、マーカー感知システムによる検出のために患者は鼻から息を吐くことができる。

20

【0044】

また、電子嗅覚および／または電子嗅覚とのコンピュータ通信（図4）により、服用における任意の変則、危険な薬物相互作用などについて医療従事者および／または患者に通知を行うことができる。このシステムにより、患者が処方された薬物を適切な時刻に処方された用量で服用しているかを調べることができる。またこのデバイスは、服薬時刻であることを患者に知らせることもできる。

【0045】

遠隔通信システム

本発明のさらなる態様には、電子嗅覚に接続されると考えられる、自宅（または他の遠隔地）における通信デバイスが含まれる。自宅用通信デバイスは、服薬遵守監視デバイスにより収集されたデータを即時に、または規定の間隔で直接、または標準的な電話回線（または他の通信手段）を介して転送することができると考えられる。データ通信により、医師は患者が処方された薬物を処方された時刻および用量で服用したかを遠隔から確認できる。また自宅から転送されたデータを、薬物の処方と保存されたデータベースを持つコンピュータにダウンロードすることができ、指示された薬物の処方から制限内の任意の逸脱があった場合は、在宅看護の看護人が患者に電話して、指示された薬物の処方から逸脱した原因について尋ねることができるよう、自動的にフラグが立てられる（例えば警告）。

30

【0046】

本明細書に記載の例示および態様は、例示的な目的のみのためであり、かつ、これらに鑑みた種々の修正または変更は当業者には示唆されることが考えられ、それらは本出願書の趣旨および範囲、ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれるものであることは、理解されるべきである。具体的に、本発明のマーカー検出法は、電子嗅覚技術を利用するデバイスを用いた、患者の呼気による検出だけでなく、ガスクロマトグラフィ、経皮的な／経皮性の（transcutaneous/transdermal）検出法、半導体ガスセンサー、質量分析計、IRまたはUVまたは可視または蛍光の分光光度計など、他の適切な技術による検出も含むと意図される。本発明はまた、患者の呼気によるマーカー検出だけでなく、患者の汗、唾液、尿、粘液、毛髪、爪、涙液、および他の身体排出物によるマーカー検出も含む。

40

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明のセンサーとして用いることのできるガスセンサーチップを示す。

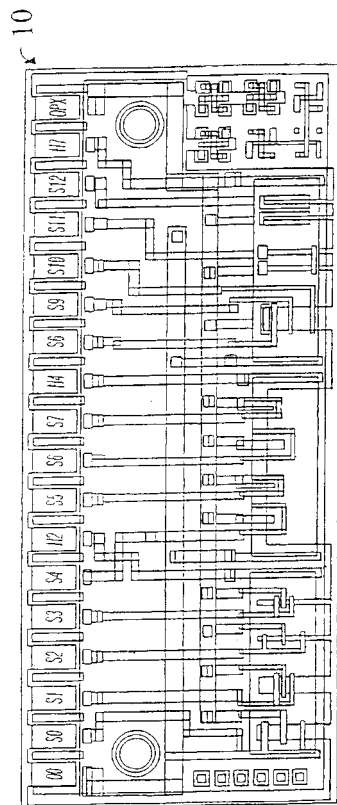
【図2】 本発明の方法の好ましい段階の概要を示す。

50

【図 3】 検出用に放出されるマーカーとともに薬剤を服用する患者を示す。

【図 4】 近傍または遠隔からの監視用のコンピュータと通信できるセンサー技術を利用する、好ましいマーカー検出システムを示す。

【図 1】



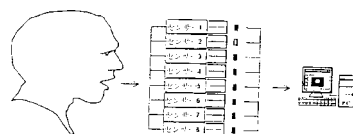
【図 2】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

- (72)発明者 メルカー リチャード
アメリカ合衆国 フロリダ州 ゲインズビル エヌ. ダブリュー. 19ス プレイス 6101
- (72)発明者 タルトン ジェームス ディー.
アメリカ合衆国 フロリダ州 ゲインズビル ピー. オー. ボックス 13964
- (72)発明者 シルバーマン デビッド エヌ.
アメリカ合衆国 フロリダ州 ゲインズビル エヌ. ダブリュー. 17ス プレイス 4721

審査官 田中 秀直

- (56)参考文献 米国特許第05962335 (US, A)
米国特許第03649199 (US, A)
国際公開第99/012471 (WO, A1)
特開平06-058919 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/00
A61J 3/00
A61J 7/00
A61K 49/00
G01N 27/02
G01N 27/12
JSTPlus(JDreamII)