

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6446023号
(P6446023)

(45) 発行日 平成30年12月26日 (2018.12.26)

(24) 登録日 平成30年12月7日 (2018.12.7)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 33/72 (2006.01)	GO 1 N 33/72 A
GO 1 N 21/77 (2006.01)	GO 1 N 21/77 B
GO 1 N 27/26 (2006.01)	GO 1 N 27/26 3 7 1 B
GO 1 N 27/416 (2006.01)	GO 1 N 27/46 3 3 8
GO 1 N 33/66 (2006.01)	GO 1 N 27/46 3 3 6 G
請求項の数 14 (全 39 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2016-501167 (P2016-501167)	(73) 特許権者	516106184
(86) (22) 出願日	平成26年3月11日 (2014.3.11)		アセンシア・ダイアベティス・ケア・ホールディングス・アーゲー
(65) 公表番号	特表2016-516193 (P2016-516193A)		Ascensia Diabetes Care Holdings AG
(43) 公表日	平成28年6月2日 (2016.6.2)		スイス国、4052 バーゼル、ペーター・メーリアン・シュトラッセ 90
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/023167	(74) 代理人	110001508
(87) 国際公開番号	W02014/159354		特許業務法人 津国
(87) 国際公開日	平成26年10月2日 (2014.10.2)	(72) 発明者	ウー, ピン
審査請求日	平成29年3月8日 (2017.3.8)		アメリカ合衆国、インディアナ 46530、グレンジャー、ショアライン・ドライブ 14374
(31) 優先権主張番号	61/781, 771		
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013.3.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)	審査官	赤坂 祐樹
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 試料分析物濃度の逐次近似

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料中の分析物濃度を決定するための方法であって：

試料から少なくとも2つの分析物応答性出力シグナルを生成させること；

試料から2つの分析物応答性出力シグナルを測定すること；

2つの分析物応答性出力シグナルから少なくとも2つの初期分析物濃度を決定すること；

；

2つの分析物応答性出力シグナルから第一の擬似参照濃度を決定し、第一の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第一の代用になること；

少なくとも2つの第一のアンカーパラメーターは、第一の正規化された出力シグナル及び擬似参照シグナル値にตอบสนองして決定された第一のチャンネルのシグナルベースのアンカーパラメーターであり、第一のシグナルアンカーパラメーター = $(NR_{OSV1} - NR_{Pseu do}) / NR_{Pseu do}$ 、(式中、 NR_{OSV1} は、第一の正規化された出力シグナル値であり、そして、 $NR_{Pseu do}$ は、擬似参照シグナルである) であり、第一の擬似参照濃度にตอบสนองする少なくとも2つの第一のアンカーパラメーターを決定し、2つの第一のアンカーパラメーターは、システム誤差を補償すること；

少なくとも2つの第一の補償関係が $Ach1_comp = Ach1_initial / (1 + RECh1)$ 、(式中、 $Ch1$ は、チャンネル1であり、 $Ach1_comp$ は、チャンネル1について決定されたアンカーパラメーター補償された分析物濃度であり、 $Ach1_initial$ は、チャンネル1について決定された初期分析物濃度であり、 $RECh1$ は

10

20

、チャンネル 1 について決定されるような補償関係である)であり、2つの第一のアンカーパラメーターを少なくとも2つの第一の補償関係に組み入れること；

2つの初期分析物濃度、2つの第一のアンカーパラメーター及び2つの第一の補償関係に回答する少なくとも2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を決定すること；

2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を平均化することによって第二の擬似参照濃度を決定し、第二の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第二の代用になること；並びに

第二の擬似参照濃度を試料の最終補償された分析物濃度として報告することを含む方法。

【請求項 2】

第二の擬似参照濃度に回答する少なくとも2つの第二のアンカーパラメーターを決定し、2つの第二のアンカーパラメーターは、システム誤差を補償すること；

2つの第二のアンカーパラメーターを少なくとも2つの第二の補償関係に組み入れること；

2つの初期分析物濃度、2つの第二のアンカーパラメーター及び2つの第二の補償関係に回答する少なくとも2つの第二のアンカー補償された分析物濃度を決定すること；

2つの第二のアンカー補償された分析物濃度を平均化することによって第三の擬似参照濃度を決定し、第三の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第三の代用になること；並びに

第三の擬似参照濃度を試料の最終補償された分析物濃度として報告することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

第三の擬似参照濃度に回答する少なくとも2つの第三のアンカーパラメーターを決定し、2つの第三のアンカーパラメーターは、システム誤差を補償すること；

2つの第三のアンカーパラメーターを少なくとも2つの第三の補償関係に組み入れること；

2つの初期分析物濃度、2つの第三のアンカーパラメーター及び2つの第三の補償関係に回答する少なくとも2つの第三のアンカー補償された分析物濃度を決定すること；

2つの第三のアンカー補償された分析物濃度を平均化することによって第四の擬似参照濃度を決定し、第四の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第四の代用になること；並びに

第四の擬似参照濃度を試料の最終補償された分析物濃度として報告することを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

第一の擬似参照濃度を決定することが、2つの分析物応答性出力シグナルを平均化することを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

第一の擬似参照濃度を決定することが：

2つの分析物応答性出力シグナルを平均化すること；及び

2つの初期分析物応答性出力シグナルの平均化されたシグナルを第二の擬似参照濃度に変換すること

を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

少なくとも2つの第一のアンカーパラメーターが、少なくとも1つの濃度ベースのアンカーパラメーターを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

2つの初期分析物濃度の1つから第一の擬似参照濃度を減算し、第一の擬似参照濃度で割ることによって濃度ベースのアンカーパラメーターを決定することをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

2つのアンカーパラメーターを決定することが：

第二の正規化された出力シグナル値及び擬似参照シグナルに回答する第二のチャンネルのシグナルベースのアンカーパラメーターを決定すること

10

20

30

40

50

を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

第二のチャネルのシグナルベースのアンカーパラメーターが、第二のシグナルアンカーパラメーター = $(NR_{osv2} - NR_{pseudo}) / NR_{pseudo}$ 、(式中、 NR_{osv2} は、第二の正規化された出力シグナル値であり、 NR_{pseudo} は、擬似参照シグナル値である)を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

第一の分析物応答性出力シグナル及び正規化関係に応答する第一の正規化された出力シグナル値を決定すること、

第二の分析物応答性出力シグナル及び正規化関係に応答する第二の正規化された出力シグナル値を決定すること；並びに

擬似参照濃度及び正規化された参照相関に応答する擬似参照シグナルを決定することを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

2 つの第一の補償関係が：

$Ach3_comp = Ach3_initial / (1 + RECh3)$ 、(式中、 $Ch3$ は、チャネル 3 であり、 $Ach3_comp$ は、チャネル 3 について決定されたアンカーパラメーター補償された分析物濃度であり、 $Ach3_initial$ は、チャネル 3 について決定された初期分析物濃度であり、そして、 $RECh3$ は、チャネル 3 について決定されるような補償関係である)

をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

最終補償された分析物濃度が糖化ヘモグロビン及びグルコースの少なくとも 1 つを含み、試料が血液を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

基部によって形成されたりザーバーに隣接する試料インターフェースを有する試験センサーであり、ここで、試料から少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナルを生成させることが可能である試験センサー；及び

センサーインターフェースに接続されたプロセッサを有する測定装置であり、センサーインターフェースは、試料インターフェースとの電気通信を有し、そして、プロセッサは、記憶媒体との電気通信を有する測定装置

を含む、試料中の分析物濃度を決定するためのバイオセンサーシステムであって；

プロセッサが、試料から少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナルを測定することが可能であり；

プロセッサが、2 つの分析物応答性出力シグナルから少なくとも 2 つの初期分析物濃度を決定することが可能であり；

プロセッサが、2 つの分析物応答性出力シグナルから第一の擬似参照濃度を決定することが可能であり、第一の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第一の代用になる；

プロセッサが、第一の擬似参照濃度に応答する少なくとも 2 つの第一のアンカーパラメーターを決定することが可能であり、2 つの第一のアンカーパラメーターは、システム誤差を補償し、少なくとも 2 つの第一のアンカーパラメーターは、第一の正規化された出力シグナル及び擬似参照シグナル値に応答して決定された第一のチャネルのシグナルベースのアンカーパラメーターであり、第一のシグナルアンカーパラメーター = $(NR_{osv1} - NR_{pseudo}) / NR_{pseudo}$ 、(式中、 NR_{osv1} は、第一の正規化された出力シグナル値であり、そして、 NR_{pseudo} は、擬似参照シグナルである)であり、；

プロセッサが、2 つの第一のアンカーパラメーターを少なくとも 2 つの第一の補償関係に組み入れることが可能であり、少なくとも 2 つの第一の補償関係が $Ach1_comp = Ach1_initial / (1 + RECh1)$ 、(式中、 $Ch1$ は、チャネル 1 であり、 $Ach1_comp$ は、チャネル 1 について決定されたアンカーパラメーター補償さ

10

20

30

40

50

れた分析物濃度であり、 $Ach1initial$ は、チャンネル1について決定された初期分析物濃度であり、 $RECh1$ は、チャンネル1について決定されるような補償関係である)であり、;

プロセッサが、2つの初期分析物濃度、2つの第一のアンカーパラメーター及び2つの第一の補償関係に応答する少なくとも2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を決定することが可能であり;

プロセッサが、2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を平均化することによって第二の擬似参照濃度を決定することが可能であり、第二の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第二の代用になる;そして

プロセッサが、第二の擬似参照濃度を試料の最終補償された分析物濃度として報告することが可能である、バイオセンサーシステム。

10

【請求項14】

プロセッサが、最終補償された分析物濃度を記憶媒体中に記憶することが可能である、請求項13に記載のバイオセンサーシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照によってその全体が組み入れられる、2013年3月14日に出願された「Progressive Approximation of Sample Analyte Concentration」という表題の米国仮出願第61/781,771号の恩典を主張するものである。

20

【0002】

背景

バイオセンサーシステムは、血液、血清、血漿、尿、唾液、間質液又は細胞内液などの生物学的流体試料の分析を提供する。典型的には、システムは、試験センサー中に存在する試料を分析する測定装置を含む。試料は、通常、液体の形態であり、生物学的流体であることに加えて、抽出物、希釈物、濾過物又は再構成沈殿物などの生物学的流体の派生物でもあり得る。バイオセンサーシステムによって実施される分析は、生物学的流体中の、アルコール、グルコース、尿酸、ラクタート、コレステロール、ビリルビン、遊離脂肪酸、トリグリセリド、タンパク質、ケトン類、フェニルアラニン又は酵素類などの1つ以上の分析物の存在及び/又は濃度を決定する。例えば、糖尿病患者は、食事及び/又は薬物治療の調整のために、バイオセンサーシステムを使用して血液中の $A1c$ 又はグルコースレベルを決定し得る。

30

【0003】

ヘモグロビン(Hb)を含む血液試料中で、総ヘモグロビン(THb)及び糖化ヘモグロビン($HbA1c$)の存在及び/又は濃度が決定され得る。 $HbA1c$ (%- $A1c$)は、糖尿病患者における糖コントロールの状態を反映したものであり、試験前の3か月間の平均糖コントロールへの見解を提供する。糖尿病個体にとって、%- $A1c$ の正確な測定は、血糖レベルの即時測定によって提供されるよりも長期間にわたって、患者が食事及び/又は薬物治療で血糖レベルをコントロールしているかを決定するのに役立つ。即時の血糖測定としては、その測定がなされる場合以外は血糖コントロールを示さない。

40

【0004】

バイオセンサーシステムは、1つ以上の分析物を分析するように設計され得、異なる容量の生物学的流体を使用し得る。いくつかのシステムは、一滴の血液、例えば、容量で0.25~15マイクロリットル(μL)を分析し得る。バイオセンサーシステムは、卓上式、可搬式及び同様の測定装置を使用して実行され得る。可搬式の測定装置は、携帯式であり得、試料中の1つ以上の分析物の同定及び/又は定量化を可能にし得る。可搬式測定システムの例は、ニューヨーク州タリタウンのBayer HealthCareのContour(登録商標)メーターを含み、一方で卓上式測定システムの例は、テキサス州オースティンのCH Instrumentsから入手可能なElectrochemical Workstationを含む。

50

【 0 0 0 5 】

バイオセンサーシステムは、光学的及び／又は電気化学的方法を使用して生物学的流体を分析し得る。いくつかの光学システムでは、分析物濃度は、光で同定可能な種（分析物又は分析物と反応する化学指示薬から形成された反応物若しくは生成物など）と相互作用したか又はそれによって吸収された光を測定することによって決定される。他の光学システムでは、化学指示薬は、励起ビームによって照射された場合に、分析物に反応して蛍光を発するか又は発光する。光は、電流又は電位などの電気出力シグナルに変換され得、これが電気化学システムから出力シグナルへと同様に処理され得る。いずれの光学システムでも、システムは、光を測定してそれを試料の分析物濃度と関連させる。

【 0 0 0 6 】

光吸収光学システムでは、化学指示薬は、光を吸収する反応生成物を生成する。テトラゾリウムなどの化学指示薬がジアホラーゼなどの酵素と一緒に使用され得る。テトラゾリウムは、通常、分析物のレドックス反応に反応してホルマザン（発色原）を形成する。光源からの入射入力ビームは、試料に向けられる。光源は、レーザー、光発光ダイオードなどであり得る。入射ビームは、反応生成物による吸収に関して選択された波長を有し得る。入射ビームが試料を通過する際に、反応生成物が入射ビームの一部を吸収し、従って入射ビームの強度を減衰又は低減する。入射ビームは、試料から反射されるか又は試料を通過して検出器へと伝達され得る。検出器は、減衰された入射ビーム（出力シグナル）を収集及び測定する。反応生成物によって減衰された光の量は、試料中の分析物濃度の指標である。

【 0 0 0 7 】

光生成光学システムでは、化学指示薬は、分析物のレドックス反応に反応して蛍光を発するか又は発光する。検出器は、生成された光（出力シグナル）を収集及び測定する。化学指示薬によって産生された光の量は、試料中の分析物濃度の指標であり、検出器からの電流又は電位として表される。

【 0 0 0 8 】

反射率を使用する光学システムの例は、血液中の A 1 c ヘモグロビンの濃度を決定する % - A 1 c 層流システムである。これらのシステムは、イムノアッセイ化学を使用し、血液がバイオセンサーシステムの試験センサーに導入されて、そこで試薬と反応し、次いで試薬膜に沿って流れる。血液と接触すると、A 1 c 抗体でコートされたカラービーズが放出され、血液と一緒に検出ゾーン 1 へと移動する。血液試料中の A 1 c と検出ゾーン 1 中に存在する A 1 c ペプチドとの間のカラービーズについての競合のために、A 1 c 抗体に結合していないカラービーズは、ゾーン 1 に捕捉され、従って、反射率の変化から A 1 c シグナルとして検出される。血液試料中の総ヘモグロビン（T H b）もまた、他の血液処理試薬と反応し、下流へと移動して検出ゾーン 2 に入り、そこで異なる波長で測定される。血液試料中の A 1 c の濃度を決定するために、反射率シグナルは、A 1 c 分析物濃度（% - A 1 c）と比例するが、血液の T H b 含量に影響される。しかしながら、T H b の測定では、ゾーン 2 における反射率は、血液試料の T H b（mg/mL）に反比例するが、血液の A 1 c 含量に明らかに影響されない。

【 0 0 0 9 】

電気化学システムでは、入力シグナルが試料に印加された場合に、分析物又は分析物濃度に応答する測定可能な種の酸化／還元又はレドックス反応によって生成された電気シグナルから、試料の分析物濃度が決定される。入力シグナルは、電位又は電流であり得、かつ一定、可変、又は A C シグナルが D C シグナルオフセットと共に印加される場合のようなそれらの組み合わせであり得る。入力シグナルは、単一パルスとして、又は多重パルス、シークエンス若しくはサイクルで印加され得る。酵素又は類似の種が試料に加えられ、レドックス反応の間の分析物からの電子移動が増大され得る。酵素又は類似の種は、単一の分析物と反応し得、従って生成された出力シグナルの一部に対する特異性を提供する。酵素の酸化状態を維持するためにかつ／又は分析物から電極への電子移動を援助するために、レドックスメディエーターが測定可能な種として使用され得る。従って、レドックス

10

20

30

40

50

反応の間、酵素又は類似の種は、分析物とレドックスメディエーターとの間で電子を移動させ得、一方でレドックスメディエーターは、それ自体と試験センサーの電極との間で電子を移動させる。

【0010】

電気化学バイオセンサーシステムは、通常、試験センサーの導電体と接続する電気接触を有する測定装置を含む。導電体は、例えば、固体金属、金属ペースト、導電性炭素、導電性炭素ペースト、導電性ポリマーなどの導電性材料から製造され得る。導電体は、作用電極及び対電極に接続しており、試験センサーの設計によっては、試料リザーバー中へと延伸している参照電極及び/又は他の電極にも接続し得る。また、1つ以上の導電体が試料リザーバー中へと延伸して、電極によって提供されない機能性を提供し得る。

10

【0011】

多くのバイオセンサーシステムでは、試験センサーは、生体の外部、内部、又は部分的に内部での使用に適合され得る。生体の外部で使用される場合、生物学的流体の試料が試験センサー中の試料リザーバー内に導入され得る。試験センサーは、分析用試料の導入の前、後又は間に測定装置中に配置され得る。生体の内部又は部分的に内部である場合、試験センサーは試料中に継続的に浸漬され得るか、又は試料が試験センサーに断続的に導入され得る。試験センサーは、一定容量の試料を部分的に隔離するリザーバーを含み得るか又は試料に曝露され得る。曝露されている場合、試験センサーは、生物学的流体と接触して配置される繊維又は他の構造物の形態をとり得る。同様に、試料は、分析のために、例えば連続モニタリングのために試験センサーの中を連続的に流れるか、又は例えば断続モニタリングのために中断され得る。

20

【0012】

電気化学バイオセンサーシステムの測定装置は、電気接触を介して入力信号を試験センサーの導電体に印加する。導電体は、電極を介して入力信号を試料リザーバー中に存在する試料に伝える。分析物のレドックス反応は、入力信号に応答して電気出力信号を生成させる。試験センサーからの電気出力信号は、電流（アンペロメトリー又はボルタンメトリーによって生成されるような）、電位（ポテンシオメトリー/ガルバノメトリーによって生成されるような）、又は蓄積電荷（クーロメトリーによって生成されるような）であり得る。測定装置は、出力信号を測定して試料中の1つ以上の分析物の存在及び/又は濃度と相関させる、処理能力を有し得る。

30

【0013】

クーロメトリーでは、試料に電位を印加して、分析物を完全に酸化又は還元する。クーロメトリーを使用するバイオセンサーシステムは、米国特許第6,120,676号に記載されている。アンペロメトリーでは、定電位（電圧）の電気信号が試験センサーの導電体に印加される一方、測定される出力信号は電流である。アンペロメトリーを使用するバイオセンサーシステムは、米国特許第5,620,579号；第5,653,863号；第6,153,069号；及び第6,413,411号に記載されている。ボルタンメトリーでは、可変電位の電気信号が生物学的流体の試料に印加される一方、測定される出力は電流である。ゲートアンペロメトリー及びゲートボルタンメトリーでは、それぞれ国際公開公報第2007/013915号及び国際公開公報第2007/040913号に記載されているようにパルス入力を使用される。

40

【0014】

一次出力信号は、試料の分析物濃度に応答し、分析入力信号から得られる。試料の分析物濃度に応答する信号とは実質的に無関係である出力信号は、温度に応答する信号及び干渉物質（例えば、分析物がグルコースである場合の、血液試料のヘマトクリット又はアセトアミノフェン含量など）に実質的に応答する信号を含む。分析物濃度を実質的に応答しない出力信号は、これらが、分析物若しくは分析物応答性指示薬による光の変化、分析物の電気化学レドックス反応、又は分析物応答性レドックスメディエーターの電気化学レドックス反応に応答する一次出力信号ではないので、二次出力信号と称され得る。二次出力信号は、生物学的試料の物理的特性又は環境

50

的特性に応答する。二次出力シグナルは、試料から又は他の供給源（試料の環境的特性の推定値を提供する熱電対など）から生じ得る。従って、二次出力シグナルは、分析入力シグナルから又は別の入力シグナルから決定され得る。

【0015】

試料から生じる場合、二次出力シグナルは、試料の分析物濃度を決定するために使用される電極から又は追加の電極から決定され得る。追加の電極は、試料の分析物濃度を決定するために使用される電極と同じ試薬組成物、異なる試薬組成物を含むか、又は試薬組成物を含み得ない。例えば、試料の1つ以上の物理的特性（全血ヘマトクリットなど）を研究するために、干渉物質と反応する試薬組成物が使用され得るか又は試薬組成物を欠く電極が使用され得る。

10

【0016】

バイオセンサーシステムの測定性能は、正確度（accuracy）及び精度（precision）の観点から定義される。正確度は、系統誤差成分とランダム誤差成分の複合効果を反映する。系統誤差、又は忠実度は、バイオセンサーシステムから決定された平均値と生物学的流体の分析物濃度についての1つ以上の許容参照値との間の差である。忠実度は、平均バイアスの観点から表現され得、より大きい平均バイアス値はより低い忠実度を表し、それによって、より小さい正確度に寄与する。精度は、平均に関する複数の分析物読み取り値の中での一致の近接度である。分析中の1つ以上の誤差は、バイオセンサーシステムによって決定される分析物濃度のバイアス及び/又は不正確度に寄与する。それ故、バイオセンサーシステムの分析誤差の減少は、正確度及び/又は精度の増加、従って測定性能の改善へと導く。

20

【0017】

バイアスは、「絶対バイアス」又は「バイアス率」の観点から表現され得る。絶対バイアスは、決定された濃度と参照濃度との間の差であり、mg/dLなどの測定単位で表現され得るが、一方でバイアス率は、参照濃度に対する絶対バイアス値の百分率として表現され得るか、又は試料のカットオフ濃度値若しくは参照濃度のいずれかに対する絶対バイアスの百分率として表現され得る。例えば、カットオフ濃度値が100 mg/dLであるならば、100 mg/dL未満のグルコース濃度については、バイアス率は、（100 mg/dLに対する絶対バイアス） \times 100として定義され；100 mg/dL以上のグルコース濃度については、バイアス率は、分析物濃度の許容参照値に対する絶対バイアス \times 100として定義される。

30

【0018】

血液試料中の分析物グルコースについての許容参照値は、好ましくは、オハイオ州イエロースプリングスのYSI Inc.から入手可能なYSI 2300 STAT PLUS（商標）などの基準計器を用いて得られる。他の分析物には、バイアス率を決定する他の基準計器及び方法も使用され得る。%-A1c測定については、誤差は、4～12%の治療範囲について、%-A1c参照値に対する絶対バイアス又はバイアス率のいずれかとして表現され得る。血液試料中の%-A1cについての許容参照値は、日本のTosoh Corpから入手可能なTosoh G7計器などの基準計器を用いて得られ得る。

【0019】

バイオセンサーシステムは、複数の誤差源からの誤差を含む、生物学的流体の分析の間に出力シグナルを提供し得る。これらの誤差源は総誤差に寄与し、これは、1つ以上の部分又は全体の出力シグナルが試料の分析物濃度に非応答であるか又は不適切に応答する場合のような異常な出力シグナルに反映され得る。

40

【0020】

出力シグナル中の総誤差は、例えば、試料の物理的特性、試料の環境側面、システムの動作条件、試験センサーのロット間の製造変動などの、1つ以上の誤差寄与因子に由来し得る。試料の物理的特性は、ヘマトクリット（赤血球）濃度、脂質及びタンパク質などの干渉物質などを含む。グルコース分析に対する干渉物質はまた、アスコルビン酸、尿酸、アセトアミノフェンなども含み得る。試料の環境側面は、温度、大気の酸素含量などを含

50

む。システムの動作条件は、試料サイズが十分に大きくない場合の過少充填条件、試料による試験センサーの充填遅延、試料と試験センサーの1つ以上の電極との間の断続的電気接触、試験センサーが製造された後の分析物と相互作用する試薬の分解などを含む。試験センサーのロット間の製造変動は、試薬の量及び/又は活性の変化、電極面積及び/又は間隔の変化、導電体及び電極の電気伝導度の変化などを含む。試験センサーのロットは、好ましくは、ロット間の製造変動が実質的に低下又は排除される単一の製造運転で製造される。分析中に誤差を引き起こす他の寄与因子又は誤差寄与因子の組み合わせがあり得る。

【0021】

バイアス率、平均バイアス率、バイアス率標準偏差 (SD)、変動係数率 (% - CV) 及びヘマトクリット感度は、バイオセンサーシステムの測定性能を表現するための独立した方法である。バイオセンサーシステムの測定性能を表現するために追加の方法も使用され得る。

10

【0022】

バイアス率は、参照分析物濃度に関連したバイオセンサーシステムの正確度を表すものであり、一方でバイアス率標準偏差は、試料の物理的特性、試料の環境側面、システムの動作条件及び試験センサー間の製造変動から生じる誤差に関して、複数の分析の正確度を反映する。従って、バイアス率標準偏差の減少は、複数の分析にわたるバイオセンサーシステムの測定性能の増加を表す。変動係数率は、 $100\% \times (1 \text{ セットの試料の } SD) /$ (同じセットの試料から取得された複数の読み取り値の平均) として表現され得、複数の分析の精度を反映する。従って、バイアス率標準偏差の減少は、複数の分析にわたるバイオセンサーシステムの測定性能の増加を表す。

20

【0023】

単一ロット由来の試験センサーを使用して複数の分析から決定されたバイアス率についての平均が決定され、複数の分析についての「平均バイアス率」が提供され得る。ロットの一部 (例えば、80 ~ 140 個の試験センサー) を使用することによって、単一ロットの試験センサーについての平均バイアス率が決定され、複数の血液試料が分析され得る。

【0024】

相対誤差は、 A / A_{ref} (相対誤差) = $(A_{calculated} - A_{ref}) / A_{ref} = A_{calculated} / A_{ref} - 1$ (式中、 A は、参照分析物濃度と比較した、分析で決定された分析物濃度中に存在する誤差であり; $A_{calculated}$ は、測定装置を用いて分析の間に試料から決定された分析物濃度であり; そして、 A_{ref} は、試料の参照分析物濃度である) として表現され得る誤差の一般的な表現である。

30

【0025】

これら又は他の供給源からの誤差を減少させることによってバイオセンサーシステムの測定性能を増加させることは、バイオセンサーシステムによって決定された分析物濃度のより多くが、例えば、血糖がモニタリングされている場合の患者によって、正確な治療のために使用され得ることを意味する。加えて、患者が試験センサーを廃棄しかつ分析を繰り返す必要性もまた減少され得る。

【0026】

40

バイオセンサーシステムは、電気化学システムの対電極及び作用電極などの、分析物のレドックス反応又は光ベース反応に応答する非補償出力シグナルの単一供給源を有し得る。バイオセンサーシステムはまた、試料の分析物濃度に応答性又は非応答性である非補償出力の2つ以上の供給源も有し得る。例えば、A1c バイオセンサーでは、試料の分析物濃度に応答性である1つ以上の出力シグナルがあり得るが、分析物応答性シグナルに影響を及ぼす、試料の分析物濃度に非応答性である総ヘモグロビン (THb) に応答する1つ以上の出力シグナルもまたあり得る。

【0027】

多くのバイオセンサーシステムは、分析に関連する誤差を補償し、従ってバイオセンサーシステムの測定性能を改善しようと試みる、1つ以上の方法を含む。補償法は、バイオ

50

センサーシステムに不正確な分析を補償する能力を提供すること、従ってシステムから得られた濃度値の正確度及び／又は精度を増加させることによって、バイオセンサーシステムの測定性能を増加させ得る。しかしながら、これらの方法は、バイオセンサーシステム自体によって導入される誤差（システム誤差）及び分析に由来する誤差（出力シグナル誤差）に起因する分析中の誤差を補償することに問題を有していた。本発明は、システム誤差と出力シグナル誤差の両方を補償しなかった分析物濃度決定システムの欠点の少なくともいくつかを回避又は向上させる。

【 0 0 2 8 】

概要

1つの態様において、本発明は、試料中の分析物濃度を決定するための方法であって、試料から少なくとも2つの出力シグナルを生成させること；試料から少なくとも2つの分析物応答性出力シグナルを測定すること；少なくとも2つの分析物応答性出力シグナルから少なくとも2つの初期分析物濃度を決定すること；少なくとも2つの分析物応答性出力シグナルから第一の擬似参照濃度を決定すること（ここで、第一の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第一の代用になる）；第一の擬似参照濃度に応答する少なくとも1つの第一のアンカーパラメーターを決定すること（ここで、少なくとも1つの第一のアンカーパラメーターは、システム誤差を補償する）；少なくとも1つの第一のアンカーパラメーターを少なくとも2つの第一の補償関係に組み入れること；少なくとも2つの初期分析物濃度、少なくとも2つの第一のアンカーパラメーター及び少なくとも2つの第一の補償関係に応答する少なくとも2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を決定すること；少なくとも2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を平均化することによって第二の擬似参照濃度を決定すること（ここで、第二の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第二の代用になる）；並びに第二の擬似参照濃度を試料の最終補償された分析物濃度として報告することを含む方法を提供する。

【 0 0 2 9 】

本発明の別の態様において、センサーインターフェースに接続された電気回路を含む分析物測定装置であって、電気回路が、シグナル生成器及び記憶媒体に接続されたプロセッサを含み；プロセッサが、試料から少なくとも2つの分析物応答性出力シグナルを測定することが可能であり；プロセッサが、少なくとも2つの分析物応答性出力シグナルから少なくとも2つの初期分析物濃度を決定することが可能であり；プロセッサが、少なくとも2つの分析物応答性出力シグナルから第一の擬似参照濃度を決定することが可能であり（ここで、第一の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第一の代用になる）；プロセッサが、第一の擬似参照濃度に応答する少なくとも1つの第一のアンカーパラメーターを決定することが可能であり（ここで、少なくとも1つの第一のアンカーパラメーターは、システム誤差を補償する）；プロセッサが、少なくとも1つの第一のアンカーパラメーターを少なくとも2つの第一の補償関係に組み入れることが可能であり；プロセッサが、少なくとも2つの初期分析物濃度、少なくとも2つの第一のアンカーパラメーター及び少なくとも2つの第一の補償関係に応答する少なくとも2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を決定することが可能であり；プロセッサが、少なくとも2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を平均化することによって第二の擬似参照濃度を決定することが可能であり（ここで、第二の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第二の代用になる）；そして、プロセッサが、第二の擬似参照濃度を試料の最終補償された分析物濃度として報告することが可能である、分析物測定装置がある。

【 0 0 3 0 】

本発明の別の態様において、基部によって形成されたりザーバーに隣接する試料インターフェースを有する試験センサー（ここで、試験センサーは、試料から少なくとも2つの出力シグナルを生成させることが可能である）；及びセンサーインターフェースに接続されたプロセッサを有する測定装置（センサーインターフェースは、試料インターフェースとの電気通信を有し、そして、プロセッサは、記憶媒体との電気通信を有する）を含む、試料中の分析物濃度を決定するためのバイオセンサーシステムであって；プロセッサ

ーが、試料から少なくとも2つの分析物応答性出力シグナルを測定することが可能であり；プロセッサが、少なくとも2つの分析物応答性出力シグナルから少なくとも2つの初期分析物濃度を決定することが可能であり；プロセッサが、少なくとも2つの分析物応答性出力シグナルから第一の擬似参照濃度を決定することが可能であり（ここで、第一の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第一の代用になる）；プロセッサが、第一の擬似参照濃度に応答する少なくとも1つの第一のアンカーパラメータを決定することが可能であり（ここで、少なくとも1つの第一のアンカーパラメータは、システム誤差を補償する）；プロセッサが、少なくとも1つの第一のアンカーパラメータを少なくとも2つの第一の補償関係に組み入れることが可能であり；プロセッサが、少なくとも2つの初期分析物濃度、少なくとも2つの第一のアンカーパラメータ及び少なくとも2つの第一の補償関係に応答する少なくとも2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を決定することが可能であり；プロセッサが、少なくとも2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を平均化することによって第二の擬似参照濃度を決定することが可能であり（ここで、第二の擬似参照濃度は、真の相対誤差の第二の代用になる）；そして、プロセッサが、第二の擬似参照濃度を試料の最終補償された分析物濃度として報告することが可能である、バイオセンサシステムがある。

10

【図面の簡単な説明】

【0031】

本発明は、以下の図面及び説明を参照してより良く理解され得る。図中の構成要素は、必ずしも縮尺通りではなく、むしろ本発明の原理を例示することに重点が置かれる。

20

【図1A】この逐次近似の図表示であり、ここで、試料の参照又は「真の」分析物濃度（ A_{Ref} ）は左端にあり、そして、測定装置からの初期に決定された分析物濃度（ A_{Init} ）は右端にある。

【図1B】バイオセンサシステムの測定装置で実行されるような分析法を表す。

【図1C】A1c分析バイオセンサシステムの4つの出力チャンネルから記録された出力シグナルを描写する。

【図1D】正規化手順を介して較正情報を決定する工場較正法を表す。

【図1D-1】血液試料中の4つの異なるTHb濃度について分離された、測定装置のゾーン1検出器から記録された個々のA1c反射率シグナルを示す。

【図1D-2】正規化された較正曲線として表現される、決定された正規化された参照相関172を表す。

30

【図1E】較正情報と共に第二の外部刺激も考慮した任意の工場較正法を表す。

【図1E-1】グルコース分析システムにおける第二の正規化関係の決定の例を提供する。

【図1E-2】グルコース分析システムにおける第二の正規化された分析物応答性出力シグナルを決定する例を提供する。

【図1E-3】グルコース分析システムにおける第二の正規化された参照相関を決定する例を提供する。

【図1F】アンカーパラメータを決定するシグナルベースの方法を表す。

【図1G】アンカーパラメータを決定する濃度ベースの方法を表す。

40

【図1H】補償関係を決定するためのアンカーパラメータとSSPパラメータの多変量回帰を介した組み合わせを表す。

【図2A】5%又は9%のA1c分析物を含む血液の1セットの参照試料についての擬似参照濃度の逐次近似の2つの例を表す。

【図2B】5%又は9%のA1c分析物を含む血液の1セットの参照試料についての擬似参照濃度の逐次近似の2つの例を表す。

【図2C】バイオセンサシステムのロット2の試験センサー及び測定装置を用いて得られた分析データについての、ゾーン1（一次出力シグナル）のCh1及びCh3検出器についての零次及び四次逐次近似についての回帰を示す。

【図2D】バイオセンサシステムのロット2の試験センサー及び測定装置を用いて得ら

50

れた分析データについての、ゾーン 1（一次出力シグナル）の C h 1 及び C h 3 検出器についての零次及び四次逐次近似についての回帰を示す。

【図 2 E】零次及び四次逐次近似についての C h 1 データについての、5 % 及び 9 % A 1 c 濃度について別々に回帰を示す。

【図 2 F】零次及び四次逐次近似についての C h 1 データについての、5 % 及び 9 % A 1 c 濃度について別々に回帰を示す。

【図 2 G】2 つの別々のチャンネルについての複数の分析についての擬似参照濃度の逐次近似についての R^2 相関値を示す。

【図 2 H】2 つの別々のチャンネルについての複数の分析についての擬似参照濃度の逐次近似についての R^2 相関値を示す。

【図 3】生物学的流体の試料中の分析物濃度を決定する、バイオセンサーシステム 3 0 0 の概略図を描写する。

【0 0 3 2】

詳細な説明

分析物の分析の間に、分析を実施するために使用されるバイオセンサーシステムとバイオセンサーの測定装置によって測定された出力シグナル中の誤差の両方によって、分析中に誤差が導入され得る。バイオセンサーシステム誤差は、複数の供給源から生じ得、誤差源はバイオセンサーシステムの測定装置中に記憶される参照相関中にある。従って、試験試料の分析の間に測定装置によって測定された出力シグナルを決定された試料の分析物濃度に変換するために使用される実験室で決定された校正情報は、誤差を含む。

【0 0 3 3】

測定装置の校正情報によって導入されたシステム誤差が分析毎に同じであり、従って測定装置が使用される前に除去することが容易であると期待されるが、これは全ての種類のシステム誤差について正しいわけではない。ある特定の分析条件下では校正情報中だけでもいくつかの誤差が現れるので、従って、これは、別の特定の分析についてシステム誤差をもたらすであろう変化なしに、校正情報から除去され得ない。従って、システム誤差が校正情報から生じる場合に、異なる特定の分析についてのシステム誤差に潜在的に悪影響を及ぼすことなく、1 つの特定の分析条件についてシステム誤差を減少させることは困難である。出力シグナル誤差は、試料の物理的特性、試料の環境側面、システムの動作条件及び試験センサーのロット間の製造変動などの、1 つ以上の誤差寄与因子から生じる。これらの出力シグナル誤差は、校正情報によってシグナルが濃度に変換される場合に、増幅又は複雑化され得る。

【0 0 3 4】

参照試料について、システム誤差は、測定装置で決定された分析物濃度から参照試料分析物濃度を減算し、参照試料分析物濃度で割ること ($A_{c A 1 c} - A_{r e f} / A_{r e f}$) による、相対誤差の決定を介して決定され得る。参照試料の参照試料分析物濃度は、基準計器を使用して、公知の試料分析物濃度を混合又は変更するなどして決定され得る。

【0 0 3 5】

しかしながら、バイオセンサーシステムの測定装置を用いた試験試料の分析の間、参照試料分析物濃度は未知である。代わりに、バイオセンサーシステムは、測定装置の設計及び実行に応じて、分析を実施して試料中の分析物濃度を決定する。従って、「真の相対誤差」は、試料中の分析物の真の濃度が未知であるため、測定装置によって分析の間に決定され得ない。

【0 0 3 6】

測定装置によって分析の間に決定された擬似参照濃度は、真の相対誤差の代わりとして使用され得る。分析で決定された擬似参照濃度から、アンカーパラメーターが決定され、これを使用して分析で決定された擬似参照濃度中のシステム誤差が補償され得る。しかしながら、分析で決定された擬似参照分析物濃度が試験試料の参照分析物濃度に近いほど、補償の間にアンカーパラメーターを使用して測定装置によって決定された分析物濃度はより正確及び / 又は精密になる。本発明は、逐次近似を介した、分析で決定された擬似参照

10

20

30

40

50

濃度の正確度及び / 又は精度の改善を提供する。

【 0 0 3 7 】

記載した方法、装置及びシステムは、逐次的に近似された擬似参照濃度を用いて決定されたアンカーパラメーターの使用を介して試料の最終分析物濃度を決定する場合に、システム誤差と出力シグナル誤差の両方を考慮することによって、測定性能の改善を提供し得る。システム誤差とシグナル誤差の両方は、シグナルベースのアンカーパラメーターが使用される場合に、試料の最終分析物濃度を決定するために使用される補償において、「関連付け」され得る。好ましくは、システム誤差と出力シグナル誤差の両方が、試料の最終分析物濃度を決定するために使用される補償に考慮される。

【 0 0 3 8 】

血液試料中の % - A 1 c、従って血液試料の総ヘモグロビン (T H b) 含量中の糖化ヘモグロビンの濃度 (% - A 1 c) の測定は、層流分析を使用したイムノアッセイ法によって達成され得る。従来、層流分析では、A 1 c についての一次出力シグナル及び T H b についての二次出力シグナルの 2 つの独立したシグナルが測定される。このタイプの A 1 c システムでは、ゾーン 1 検出器は一次出力シグナルを提供するが、一方でゾーン 2 検出器は二次出力シグナルを提供する。ゾーン 1 検出器からの一次出力シグナルは試料の A 1 c 濃度に依存するが、また試料の T H b 濃度にも依存する。ゾーン 2 検出器からの二次出力シグナルは試料の T H b 濃度に依存するが、試料の A 1 c 濃度とは実質的に独立している。測定装置によって分析の間に測定された二次出力シグナルは、外部刺激に応答性である。 % - A 1 c 分析バイオセンサーシステムでは、分析物は A 1 c であり、そして、外部刺激は温度及び T H b である。

【 0 0 3 9 】

単一試料が試験センサーに適用される間、記載された % - A 1 c 分析システムは、試料の 2 つの独立した分析を実施する 2 つのチャンネルを有する。従って、第一の分析について、ゾーン 1 チャンネル 1 (C h 1) 検出器及びゾーン 2 チャンネル 2 (C h 2) 検出器は、それぞれ一次出力シグナル及び二次出力シグナルを提供する。第二の分析について、ゾーン 1 チャンネル 3 (C h 3) 検出器及びゾーン 2 チャンネル 4 (C h 4) 検出器は、それぞれ一次出力シグナル及び二次出力シグナルを提供する。試料は、同じ一般法を使用して 2 回分析されるため、第一の分析について決定された濃度は、第二の分析について決定された濃度を用いて平均化され得る。また、異なる C h 1 / C h 2 シグナル及び C h 3 / C h 4 シグナルは、平均化されるかそうでなければ補償についてのシグナルレベルにおいて操作され得る。

【 0 0 4 0 】

ゾーン 1 C h 1 及び C h 3 検出器からの 2 つの一次出力シグナルチャンネルを有する % - A 1 c 分析測定装置について、実験室で決定された C h 1 の相対誤差は、 $C h 1 \text{ 相対誤差} = (A_{I n i t} - A_{R e f}) / A_{R e f}$ 又は $d A 1 / A_{R e f}$ (式中、 $A_{I n i t}$ は、バイオセンサーシステムの測定装置によって測定されるような参照試料の % - A 1 c 濃度であり、そして、 $A_{R e f}$ は、参照試料の公知の分析物濃度である) として表現され得る。測定装置の C h 3 についての相対誤差は、同様に決定され、 $d A 3 / A_{R e f}$ として表現され得る。

【 0 0 4 1 】

この相対誤差は、バイオセンサーシステムの測定装置を用いた試験試料の分析の間に決定され得ないため、擬似参照濃度が相対誤差の代わりとして決定される。逐次近似を使用することで、擬似参照について決定された濃度が試験試料の実際の分析物濃度により近づくはずである。

【 0 0 4 2 】

図 1 A は、この逐次近似の図表示であり、ここで、試料の参照又は「真の」分析物濃度 ($A_{R e f}$) は左端にあり、そして、測定装置からの初期に決定された分析物濃度 ($A_{I n i t}$) は右端にある。測定装置で決定された擬似参照濃度は、 $A_{R e f}$ よりも $A_{I n i t}$ に近づいて始まるが、発明の逐次近似によって $A_{R e f}$ により近づく。第一の擬似参照

濃度を使用して、チャンネル C h 1 及び C h 3 についての初期及びアンカーパラメーター補償された分析物濃度が決定された後、C h 1 及び C h 3 濃度の平均が決定されて第二の擬似参照濃度として使用される。第二のアンカーパラメーターはこの第二の擬似参照濃度から決定され、第三の擬似参照濃度は、第二の擬似参照濃度からの第二のアンカーパラメーターを使用して初期濃度を補償することによって決定される。次いで、第三の擬似参照が使用され、第三のアンカーパラメーターが決定され、第四の擬似参照濃度が決定され得る。追加の擬似参照濃度及び対応するアンカーパラメーターが決定され、擬似参照濃度の逐次近似が続けられる。

【 0 0 4 3 】

いくつかの数の擬似参照濃度が決定された後、収穫逓減点に達する。各決定されたアンカーパラメーターから得られている補償の改善に応じて、逐次近似が停止され得、選択された擬似参照濃度が試料の補償された最終分析物濃度として報告され得る。各逐次的に決定されたアンカーパラメーターは、好ましくは、擬似参照濃度中のシステム誤差とより良好な相関を有する。従って、擬似参照濃度から決定されたアンカーパラメーターが、もはやバイオセンサーシステムの測定性能要件に関して十分なシステム誤差を除去し得ない場合、逐次近似は停止され得る。第二、第三又は後に決定された擬似参照濃度が、試料の補償された最終分析物濃度として報告され得る。

【 0 0 4 4 】

図 1 B は、バイオセンサーシステムの測定装置で実行されるような分析法 4 0 0 を表す。方法 4 0 0 の補償は、擬似参照濃度の逐次近似を介して決定されたアンカーパラメーターを使用して、試料の最終補償された分析物濃度中のシステム誤差を補償する。方法 4 0 0 は、少なくとも 2 つの分析物濃度が同じ試験試料について決定され得る任意のバイオセンサーシステムにおいて使用され得る。少なくとも 1 つのアンカーパラメーターは、誤差補償の方法において使用され得、ここで、変換関係が主要誤差寄与因子から生じる誤差の減少を内包し、主要誤差寄与因子からの誤差が変換関係と異なる一次補償を介して減少され、残余補償が変換関係と共に使用されるか、又は残余補償が一次補償及び変換関係と共に使用される。% - A 1 c 分析についての主要誤差寄与因子は、温度及び総ヘモグロビンであり、一方で、グルコース分析では、主要誤差寄与因子は温度及びヘマトクリットである。主要誤差寄与因子は、異なるタイプの分析物分析については異なり得る。

【 0 0 4 5 】

分析出力シグナル測定 4 1 0 では、少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 が、バイオセンサーシステムの測定装置を用いて試験試料から測定される。少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 は、好ましくは、独立した分析物応答性出力シグナル、例えば、試料の別々の部分から生成された出力シグナル、多重ゾーン検出器からの独立した出力シグナルなどである。% - A 1 c バイオセンサーシステムでは、少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 は、異なる検出器チャンネルによって試験試料の異なる部分から測定されるという点で独立している。少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナルは、光で同定可能な種又は分析物の酸化 / 還元 (レドックス) 反応にตอบสนองして、生物学的流体の試料から生成される。バイオセンサーシステムに依存して、これらの一次出力シグナルは、外部刺激の効果を含み得るか又は含み得ない。

【 0 0 4 6 】

図 1 C は、A 1 c 分析バイオセンサーシステムの 4 つの出力チャンネルから記録された出力シグナルを描写する。2 つのゾーン 1 検出器 (C h 1 及び C h 3 検出器) からの独立したシグナルは、試料の A 1 c 濃度に依存するが、試料の T H b 含量にも依存する。2 つのゾーン 2 検出器 (C h 2 及び C h 4 検出器) からの独立したシグナルは、試料の A 1 c 濃度とは独立しているが、試料の T H b 濃度に依存する。図は、C h 1 及び C h 2 についての出力を示す。このタイプの A 1 c システムでは、ゾーン 1 検出器は一次出力シグナルを提供するが、一方でゾーン 2 検出器は二次出力シグナルを提供する。分析物応答性 (例えば、A 1 c) 一次出力シグナル及び外部刺激 (例えば、T H b) 応答性二次出力シグナルは、分析分析物応答性出力シグナル測定 4 1 0 において使用され得る。

【 0 0 4 7 】

分析初期分析物濃度の決定 4 1 5 では、少なくとも 2 つの初期分析物濃度が試験試料について決定される。少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4（一次出力シグナル）が使用され、各シグナルについての初期分析物濃度が決定される。少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 の各々についての初期分析物濃度を決定するために、同じ又は異なる方法も使用され得る。少なくとも 2 つの初期分析物濃度を決定するために測定装置によって使用された較正情報は、正規化された較正情報の使用を介するなどして、一次出力シグナルに対する 1 つ以上の外部刺激の効果の低下を提供してもしなくてもよい。従って、初期分析物濃度は、従来の参照相関及び外部刺激効果の低下を欠く測定装置によって測定されたような出力シグナルを含む較正情報、外部刺激効果の低下を提供する正規化された参照相関及び正規化された出力シグナルを含む較正情報、又は外部刺激効果の低下を提供する一次補償と組み合わせされたいずれかのタイプの較正情報を用いて決定され得る。正規化関係及び正規化された参照相関を含む較正情報は、図 1 D 及び図 1 E に関してさらに考察される。

10

【 0 0 4 8 】

変換関係に内包された一次補償は、本来は代数的であり得、従って、線形又は非線形代数方程式が、決定された試料の分析物濃度と非補償出力シグナル及び誤差パラメーターとの間の関係を表現するために使用され得る。例えば、% - A 1 c バイオセンサーシステムでは、温度（T）及び総ヘモグロビン（THb）が主要誤差寄与因子である。血液グルコース分析中のヘマトクリット誤差と同様に、血液試料の異なる総ヘモグロビン含量は、異なる A 1 c シグナルを誤ってもたらし、同じ基底 A 1 c 濃度について異なる A 1 c 濃度が決定されることにつながり得る。従って、これらの誤差を補償する代数方程式は、 $A 1 c = a_1 * S_{A 1 c} + a_2 / S_{A 1 c} + a_3 * THb + a_4 * THb^2$ であり得、式中、A 1 c は、非補償出力値の変換及び総ヘモグロビンについての一次補償後の分析物濃度であり、 $S_{A 1 c}$ は、A 1 c を表す温度補償された出力値（例えば、反射率又は吸着）であり、そして、THb は、 $THb = d_0 + d_1 / S_{THb} + d_2 / S_{THb}^2 + d_3 / S_{THb}^3$ によって算出される総ヘモグロビン値であり、式中、 S_{THb} は、試験センサーから得られた温度補正された THb 反射率シグナルである。 $S_{A 1 c}$ 及び S_{THb} に対する温度効果は、代数関係 $S_{A 1 c} = S_{A 1 c}(T) + [b_0 + b_1 * (T - T_{ref}) + b_2 * (T - T_{ref})^2]$ 及び $S_{THb} = [S_{THb}(T) c_0 + c_1 * (T - T_{ref})] / [c_2 * (T - T_{ref})^2]$ を用いて補正され得る。代数置換によって、一次補償された分析物濃度 A は、非補償出力値の変換並びに温度及び総ヘモグロビンの主要誤差寄与因子についての一次補償を単一の代数方程式に組み入れることで算出され得る。一次補償に関するさらなる詳細はまた、2011 年 3 月 22 日に出願された「Residu A 1 c compensation Including Underfill Error」という表題の米国特許公報第 2 0 1 1 / 0 2 3 1 1 0 5 号、又は 2 0 1 2 年 9 月 2 0 日に提出された「Analysis Compensation Including Segmented Signals」という表題の米国特許公報第 2 0 1 3 / 0 0 7 1 8 6 9 号にも見いだされ得る。

20

30

【 0 0 4 9 】

分析第一の擬似参照濃度の決定 4 3 0 では、第一の擬似参照濃度 4 3 5 が決定される。第一の擬似参照濃度 4 3 5 は、試料分析物濃度（複数の分析について、少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 のいずれかから決定されるよりも、平均して実際の試料の分析物濃度に近い）を決定することによって決定される。従って、擬似参照は、試料の分析物濃度の近似値であり、測定装置の個々の一次出力シグナルから決定された濃度よりも平均して参照濃度に近い。

40

【 0 0 5 0 】

第一の擬似参照濃度 4 3 5 は、2 つ以上の初期分析物濃度を平均化することによって決定され得る。第一の擬似参照濃度 4 3 5 はまた、少なくとも 2 つの独立した分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 を平均化し、次いで、平均化されたシグナルから第一の擬似参照濃度 4 3 5 を決定することによって決定され得る。この状況では、一次出力シグナル

50

が平均化されこれを使用して、決定された濃度ではなく擬似参照濃度 4 3 5 が決定されるので、少なくとも 2 つの初期分析物試料濃度の実際の決定は、第一の擬似参照濃度の決定を必要としない。第一の擬似参照濃度 4 3 5 及び任意の関連する関係を決定する方法は、好ましくは、実験室で予め決定され、試験試料の分析の間に使用するためにバイオセンサーシステムの測定装置の記憶媒体中に記憶される。

【 0 0 5 1 】

分析第一のアンカーパラメーター値の決定 4 4 0 では、アンカーパラメーターが、第一の擬似参照濃度 4 3 5 及び少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 又は少なくとも 2 つの一次出力シグナルから決定された初期分析物濃度を使用して、少なくとも 2 つのチャンネルについて決定される。シグナルベースのアンカーパラメーターが、第一の擬似参照濃度 4 3 5 及び少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 を使用して、少なくとも 2 つのチャンネルについて決定される。濃度ベースのアンカーパラメーターが、第一の擬似参照濃度 4 3 5 及び少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 から決定された初期分析物濃度を使用して、少なくとも 2 つのチャンネルについて決定される。

【 0 0 5 2 】

少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 が使用され第一の擬似参照濃度 4 3 5 が決定される場合、測定装置は、好ましくは、図 1 D 及び図 1 E に関してさらに考察されるように、正規化関係及び正規化された参照相関を含む較正情報を含む。この場合、出力シグナル 4 1 2 についてのシグナルベースのアンカーパラメーター 4 4 2 を決定するための一般的な関係は、第一のチャンネルのシグナルベースのアンカーパラメーター $= (NR_{Osv1} - NR_{Pseudo}) / NR_{Pseudo} (dNRCh1 / NR_{Pseudo})$ として表され得、式中、 NR_{Osv1} は、第一の分析物応答性出力シグナル及び正規化関係から決定された第一の正規化された出力シグナル値であり、そして、 NR_{Pseudo} は、正規化された参照相関を用いて第一の擬似参照濃度 4 3 5 から決定された擬似参照シグナルである。同様に、出力シグナル 4 1 4 についてのシグナルベースのアンカーパラメーター 4 4 4 を決定するための一般的な関係は、第二のチャンネルのシグナルベースのアンカーパラメーター $= (NR_{Osv2} - NR_{Pseudo}) / NR_{Pseudo} (dNRCh3 / NR_{Pseudo})$ として表され得、式中、 NR_{Osv2} は、第二の分析物応答性出力シグナル及び正規化関係から決定された第二の正規化された出力シグナル値であり、そして、 NR_{Pseudo} は、正規化された参照相関を用いて第一の擬似参照濃度 4 3 5 から決定された擬似参照シグナルである。このアンカーパラメーターを決定するシグナルベースの方法は、図 1 F に関してさらに考察される。

【 0 0 5 3 】

少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 から決定された初期分析物濃度が使用され第一の擬似参照濃度 4 3 5 が決定される場合、測定装置は、図 1 D 及び図 1 E に関してさらに考察されるように、従来の参照相関又は正規化関係及び正規化された参照相関を含む較正情報を含み得る。この場合、出力シグナル 4 1 2 についての濃度ベースのアンカーパラメーター 4 4 4 を決定するための一般的な関係は、第一のチャンネルの濃度ベースのアンカーパラメーター $= (第一の出力シグナル 4 1 2 から決定された初期分析物濃度 - 第一の擬似参照濃度 4 3 5) / 第一の擬似参照濃度 4 3 5$ として表され得る。同様に、出力シグナル 4 1 4 についての濃度ベースのアンカーパラメーター 4 4 6 を決定するための一般的な関係は、第二のチャンネルの濃度ベースのアンカーパラメーター $= (第二の出力シグナル 4 1 4 から決定された初期分析物濃度 - 第一の擬似参照濃度 4 3 5) / 第一の擬似参照濃度 4 3 5$ として表され得る。このアンカーパラメーターを決定する濃度ベースの方法は、図 1 G に関してさらに考察される。好ましくは、決定された第一の擬似参照濃度は、初期に決定された分析物濃度のいずれよりも試料の実際の分析物濃度に近い。

【 0 0 5 4 】

分析第一補償の決定 4 5 0 では、決定されたアンカーパラメーター（従って、アンカーパラメーター 4 4 2 及び 4 4 4 又はアンカーパラメーター 4 4 4 及び 4 4 6）の 2 つ以上

が、少なくとも2つのチャンネルについての少なくとも2つの第一の補償関係452、453に組み入れられ、少なくとも2つのチャンネルについての独立補償が決定される。少なくとも2つの第一の補償関係452、453は、少なくとも2つの第一のアンカーパラメータを使用することによって少なくとも2つの第一のアンカー補償された分析物濃度を決定し、システム誤差についての少なくとも2つの初期分析物濃度の補償を提供する。

【0055】

システム誤差は、残余誤差補償法を使用して補償され得る。残余誤差は、一般に、残余誤差 = 観察された総誤差 - 一次関数補正された誤差によって表現され得る。測定された出力値中の総誤差の中で、一次補償は、誤差の少なくとも40%、好ましくは少なくとも50%を除去する。従って、各チャンネルについての補償された分析物濃度では、一次補償は、総誤差の40%~75%、より好ましくは50%~85%を除去する。アンカーパラメータによって提供された誤差補償は単独で使用され得るが、好ましくは、アンカーパラメータは、SSP及び他の誤差パラメータと組み合わせて使用される。

【0056】

少なくとも2つのチャンネルについての補償関係452、453は、多変量回帰又は単純回帰法（線形回帰又は多項式回帰を使用する）を使用して決定され得る。好ましくは、分析第一補償の決定450では、多変量回帰が使用され、少なくとも2つのチャンネルについての補償関係452、453が決定される。多変量回帰法又は単純回帰法のいずれかについて、補償関係452、453は、アンカーパラメータ単独又はアンカーパラメータ及び他の誤差パラメータの関係として表現され得る。いずれの場合でも、少なくとも2つの第一の補償関係452、453は、少なくとも1つの第一のアンカーパラメータの使用を介して、少なくとも2つの初期分析物濃度の補償を提供する。補償関係452、453は、さらに以下に考察されるように、それぞれ、一般的な関係 $Ach_{-1_comp} = Ach_{1_initial} / (1 + RECh_1)$ 及び $Ach_{3_comp} = Ach_{3_initial} / (1 + RECh_3)$ （式中、 Ch_1 は、チャンネル1であり、 Ach_{1_comp} は、 Ch_1 について決定されたアンカーパラメータ補償された分析物濃度であり、 $Ach_{1_initial}$ は、 Ch_1 について決定された初期分析物濃度であり、そして、 $RECh_1$ は、 Ch_1 について決定されるような補償関係452であり、そして、 Ch_3 は、チャンネル3であり、 Ach_{3_comp} は、 Ch_3 について決定されたアンカーパラメータ補償された分析物濃度であり、 $Ach_{3_initial}$ は、 Ch_3 について決定された初期分析物濃度であり、そして、 $RECh_3$ は、 Ch_3 について決定されるような補償関係453である）を介して表現され得る。

【0057】

補償関係452、453が多変量回帰又は類似の数学的技法から決定される場合、補償関係452、453は、アンカーパラメータによって記載されたシステム誤差以外の誤差を補償し得、そして、残余補償と共に一次補償を組み入れ得る。これらの技法では、システム誤差を表すアンカーパラメータは、セグメント化シグナルプロセッシング（SSP）パラメータ並びに交差項及び比率パラメータを含む他のパラメータと組み合わされて、例えば、補償関係452、453が決定され得る。従って、先に考察したように、 Ch_1 についての補償関係452は、 $RECh_1 = f(dNRCh_1 / NR_{pseudo}, SSPパラメータ及び他のパラメータ)$ として表され得、 Ch_3 についての補償関係453は、 $RECh_3 = f(dNRCh_3 / NR_{pseudo}, SSPパラメータ及び他のパラメータ)$ として表され得る。多変量回帰を使用した補償関係452、453の決定は、図1Hに関してさらに考察される。

【0058】

同様に、線形回帰などの単純回帰法が使用され、補償関係452、453が決定され得る。従って、 Ch_1 についての補償関係452は、 $RECh_1 = m_1 * (dNRCh_1 / NR_{pseudo}) + b_1$ として表され得る。同様に、 Ch_3 についての補償関係453は、 $RECh_3 = m_3 * (dNRCh_3 / NR_{pseudo}) + b_3$ として表され得る。これらの関係では、 m_1 、 b_1 及び m_3 、 b_3 は、それぞれ、 Ch_1 及び Ch_3 について

の線形回帰定数である。

【 0 0 5 9 】

分析第二の擬似参照濃度の決定 4 5 4 では、第二の擬似参照濃度 4 5 5 が、測定装置の少なくとも 2 つのチャネルの各々から決定されたアンカーパラメーター補償された分析物濃度を平均化することによって決定される。少なくとも 2 つのチャネルについて決定されたアンカーパラメーター補償された分析物濃度は、それぞれ試験試料から測定された少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 の初期分析物濃度と共に補償関係 4 5 2、4 5 3 を使用して決定される。

【 0 0 6 0 】

試料の個々のチャネル濃度を決定するために使用され得る一般式は、 $C h 1 \text{ 濃度} = (C h 1 A_{i n i t}) / (1 + R E C h 1)$ (式中、 $C h 1$ は、チャネル 1 であり、 $C h 1 A_{i n i t}$ は、チャネル 1 によって測定されかつアンカーパラメーター補償なしで決定された出力シグナルの初期分析物濃度であり、そして、 $R E C h 1$ は、 $C h 1$ アンカーパラメーターを含む補償関係 4 5 2 である) として表現され得る。 $C h 3$ についての補償関係 4 5 3 は、同様に、 $C h 3 \text{ 濃度} = (C h 3 A_{i n i t}) / (1 + R E C h 3)$ (式中、 $C h 3$ は、チャネル 3 であり、 $C h 3 A_{i n i t}$ は、チャネル 3 によって測定されかつアンカーパラメーター補償なしで決定された出力シグナルの初期分析物濃度であり、そして、 $R E C h 3$ は、 $C h 3$ アンカーパラメーターを含む補償関係 4 5 3 である) として表現され得る。次いで、測定装置の少なくとも 2 つのチャネルについて決定された分析物濃度が平均化され、第二の擬似参照濃度 4 5 5 が提供される。

【 0 0 6 1 】

分析第二のアンカーパラメーター値の決定 4 6 0 では、第二の擬似参照濃度 4 5 5 を使用して、少なくとも 2 つのチャネルについての第二のアンカーパラメーターが決定される。決定 4 6 0 は、第一の擬似参照濃度 4 3 5 が第二の擬似参照濃度 4 5 5 に置き換わる以外は、第一のアンカーパラメーター値の決定 4 4 0 において先に記載されたものと同様に実施され得る。好ましくは、未知である分析物濃度の真の相対誤差 ($d A / A 1 c_{R e f}$) と第二のアンカーパラメーター ($d N R / N R_{p s e u d o 2}$) との間の改善された相関が、図 1 A に表されるように、擬似参照濃度の各逐次近似後に生じる。

【 0 0 6 2 】

分析第二補償の決定 4 7 0 では、4 6 0 において決定された 2 つ以上のアンカーパラメーターが、少なくとも 2 つのチャネルについての補償関係 4 7 2、4 7 3 に組み入れられ、少なくとも 2 つのチャネルについての独立補償が決定される。分析第二補償の決定 4 7 0 は、第二の擬似参照濃度 4 5 5 及び第二のアンカーパラメーターが使用され少なくとも 2 つのチャネルについての第二の補償関係 4 7 2、4 7 3 が決定される以外は、分析第一補償の決定 4 5 0 と同様である。少なくとも 2 つのチャネルについての補償関係 4 7 2、4 7 3 は、多変量回帰又は単純回帰法 (線形回帰又は多項式回帰を使用する) を使用して決定され得る。好ましくは、分析第二補償の決定 4 7 0 では、単純回帰法が使用され、少なくとも 2 つのチャネルについての補償関係 4 7 2、4 7 3 が決定される。

【 0 0 6 3 】

分析第三の擬似参照濃度の決定 4 8 0 では、第三の擬似参照濃度 4 8 5 が、測定装置の少なくとも 2 つのチャネルから決定された第二のアンカーパラメーター補償された分析物濃度を平均化することによって決定される。少なくとも 2 つのチャネルについて決定された分析物濃度は、それぞれ補償関係 4 7 2、4 7 3 を使用して試験試料から測定された少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 を使用して決定される。

【 0 0 6 4 】

試料の個々のチャネル濃度を決定するために使用され得る一般式は、 $C h 1 \text{ 濃度} = (C h 1 A_{i n i t}) / (1 + R E 2 C h 1)$ (式中、 $C h 1$ は、チャネル 1 であり、 $C h 1 A_{i n i t}$ は、チャネル 1 によって測定されかつアンカーパラメーター補償なしで決定された出力シグナルの初期分析物濃度であり、そして、 $R E 2 C h 1$ は、 $C h 1$ 第二のアンカーパラメーターを含む補償関係 4 6 2 である) として表現され得る。 $C h 3$ についての

補償関係 473 は、同様に、 $C h 3 \text{ 濃度} = (C h 3 A_{i n i t}) / (1 + R E 2 C h 3)$ (式中、 $C h 3$ は、チャンネル 3 であり、 $C h 3 A_{i n i t}$ は、チャンネル 3 によって測定されかつアンカーパラメーター補償なしで決定された出力シグナルの初期分析物濃度であり、そして、 $R E 2 C h 3$ は、 $C h 3$ 第二のアンカーパラメーターを含む補償関係 473 である)として表され得る。次いで、測定装置の少なくとも 2 つのチャンネルについて決定された分析物濃度が平均化され、第三の擬似参照濃度 485 が提供される。

【0065】

所望であれば、第三の擬似参照濃度 485 を使用して、少なくとも 2 つのチャンネルについての第三のアンカーパラメーターが決定され得る。また、先に考察したように、第三の補償関係が決定され得、第四の擬似参照濃度も同様に決定され得る。所望の量のシステム誤差が擬似参照濃度中で補償されるまで、このプロセスが繰り返され得る。

10

【0066】

490 では、第二、第三、第四又は追加の擬似参照濃度が、試料の補償された最終分析物濃度として報告され得、そして、これらが表示され、今後の参照のために記憶され、かつ/又は追加の算出のために使用され得る。好ましくは、未知である分析物濃度決定の真の相対誤差と各逐次アンカーパラメーターとの間の改善された相関が、図 1 A に表されるように、擬似参照濃度の各逐次近似後に生じる。しかしながら、2 つ以上の擬似参照濃度が決定された後に収穫逓減点に達し得る。

【0067】

各決定されたアンカーパラメーターから得られている補償の改善に応じて、逐次近似が停止され得、近似中のその点での選択された擬似参照濃度が、試料の補償された最終分析物濃度として報告され得る。各逐次的に決定されたアンカーパラメーターは、好ましくは、擬似参照濃度中のシステム誤差とより良好な相関を有する。従って、擬似参照濃度から決定されたアンカーパラメーターが、もはやバイオセンサーシステムの測定性能要件に関して十分なシステム誤差を除去し得ない場合、逐次近似は停止され得、近似中のその点での擬似参照濃度が、試料の補償された最終分析物濃度として報告され得る。

20

【0068】

図 1 D は、正規化手順を介して較正情報を決定する工場較正法 100 を表す。工場較正法 100 は、好ましくは、バイオセンサーシステムの測定装置の工場較正の間に実施される。

30

【0069】

分析物応答性出力シグナル測定 110 では、分析物応答性出力シグナルが参照試料から測定され、ここで、分析物応答性出力シグナルは、分析物応答性出力シグナル中に組み入れられる、物理的特性、環境側面及び/又は製造変動誤差から生じる外部刺激によって影響される。少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナルが測定される。好ましくは、少なくとも 4 つ、より好ましくは少なくとも 6 つの分析物応答性出力シグナルが参照試料から測定される。参照試料を分析するために、光学的及び/又は電気化学的方法が使用され得る。

【0070】

外部刺激定量化 130 では、1 つ以上の外部刺激応答性出力シグナルが、参照試料又は参照試料の試料環境から測定され、その外部刺激が定量化されて、少なくとも 2 つの定量化された外部刺激値 132 が提供される。外部刺激応答性出力シグナルは、分析物応答性出力シグナルと同時に又は異なる時間で測定され得る。好ましくは、刺激応答性出力シグナルは、分析物応答性出力シグナルと同時に測定される。

40

【0071】

外部刺激は、光学検出器又は電極が特定の電圧及び/又はアンペア数を出力する場合などに、直接定量化され得る。外部刺激は、例えば、サーミスタがセルシウス温度として報告される特定の電圧及び/又はアンペア数を提供する場合などに、間接的に定量化され得る。外部刺激シグナルはまた、例えば、試料の $H c t$ 濃度が $H c t$ 電極から測定された特定の電圧及び/又はアンペア数から決定される場合などに、間接的に定量化され得る。外

50

部刺激は、直接又は間接的に定量化された外部刺激値が濃度に変換される場合などに、直接又は間接的に定量化され、次いで、定量化された外部刺激値 132 を提供するように修飾され得る。定量化された外部刺激値 132 は、複数の値（同じターゲット温度で記録された複数の温度読み取り値など）を平均化することによって決定され得る。外部刺激は、他の技法を介しても定量化され得る。

【0072】

正規化関係の決定 140 では、正規化関係 142 が、単一の選択された分析物濃度における分析物応答性出力シグナル及び定量化された外部刺激値 132 から回帰法を使用して決定される。図 1D-1 は、単一の分析物濃度が A1c 分析システムにおいて選択され、これを使用して、THb についての定量化された外部刺激シグナルにตอบสนองする、単一の選択された分析物濃度における合成された外部刺激応答性出力シグナルが決定される方法の例を提供する。

10

【0073】

図 1D-1 は、血液試料中の 4 つの異なる THb 濃度について分離された、測定装置のゾーン 1 検出器から記録された個々の A1c 反射率シグナルを示す。これは、単一の試料分析物濃度が選択されることを可能にし、それによって一次出力シグナルから合成された外部刺激応答性出力シグナル値が決定され得る。この例において、線形回帰線が、一般的な関係 ($R_{A1c} = \text{Slope} \cdot \% - A1c + \text{Int}$ 、式中、 R_{A1c} は、測定装置からの出力シグナルであり、Slope 及び Int は、それぞれ、各 THb 試料濃度における線形回帰線の傾斜及び切片であり、そして、 $\% - A1c$ は、試料分析物濃度である) を使用して、4 つの THb 試料濃度の各々で決定された。他の回帰法も使用され得る。

20

【0074】

85mg/mL THb 及び 230mg/mL THb において決定された回帰方程式が図に示されているが、127 及び 175mg/mL THb における回帰方程式もまた決定された。この例において、9% - A1c の単一の選択された試料分析物濃度が選択され、一次出力シグナルから合成された外部刺激応答性出力シグナル値が決定された。従って、この例において、9% の参照試料分析物濃度は、85mg/mL THb の回帰線から 85mg/mL THb 試料について、約 0.36 の A1c の合成された外部刺激応答性出力シグナル値を、そして、230mg/mL THb の回帰線から 230mg/mL THb 試料について、約 0.44 の A1c の合成された外部刺激応答性出力シグナル値を提供した。

30

【0075】

合成された外部刺激応答性出力シグナル値は、回帰線を決定して、選択された参照試料分析物濃度から一次出力シグナル値を「逆決定する」以外の方法で決定され得る。例えば、合成された外部刺激応答性出力シグナル値は、4 つの THb レベルの全てについての 1 つの参照試料 % - A1c 濃度における測定された一次出力シグナル値から選択され得る。同時に測定された単一の THb 反射率シグナルを A1c 反射率シグナルとペアにして、A1c 及び THb データの 4 つのペアを形成し、A1c 反射率対 THb 反射率のプロット（これはまた、正規化関係へと導くだろう）を構成した。

【0076】

線形回帰が使用される場合、正規化関係 142 は、 $Y = mX + b$ （式中、 m は、傾斜であり、そして、 b は、回帰線の切片である）の形式であるだろう。非線形回帰が使用される場合、正規化関係 142 は、 $Y = b_2 \cdot X^2 + b_1 \cdot X + b_0$ （式中、 b_2 、 b_1 及び b_0 は、多項式の係数である）などの形式であるだろう。線形回帰方程式又は多項式回帰方程式の両方において、 Y は、単一の選択された分析物濃度における外部刺激にตอบสนองする算出された合成された外部刺激応答性出力シグナルであり、そして、 X は、定量化された外部刺激シグナル / 値である。 X の値（定量化された外部刺激シグナル値）が関係（線形方程式又は多項式方程式）のいずれか 1 つに挿入される場合、正規化値（NV）を表す出力値 Y は、正規化関係から生成される。

40

【0077】

第二の外部刺激が、分析物応答性出力シグナルに悪影響を及ぼしかつ校正情報によって

50

対応されるならば、正規化関係の決定 1 4 0 が第二の外部刺激について繰り返される。

【 0 0 7 8 】

正規化値の決定 1 5 0 では、定量化された外部刺激値 1 3 2 を正規化関係 1 4 2 に入力し、正規化値 1 5 2 を求めることによって、正規化値 1 5 2 が正規化関係 1 4 2 から決定される。

【 0 0 7 9 】

正規化された出力シグナルの決定 1 6 0 では、分析物応答性出力シグナルが正規化値 1 5 2 で割られ、正規化された分析物応答性出力シグナル 1 6 2 が提供される。これは、好ましくは、分析物応答性出力シグナルに対する外部刺激の効果を減少させる。

【 0 0 8 0 】

正規化された参照相関の決定 1 7 0 では、正規化された参照相関 1 7 2 が、回帰法によって、正規化された分析物応答性出力シグナル 1 6 2 と参照試料分析物濃度との間で決定される。MINITAB (登録商標) バージョン 1 4 又はバージョン 1 6 統計パッケージ (MINTA B, INC., State College, PA)、Microsoft Excel、又は回帰法を提供する別の統計分析パッケージにおいて利用可能なものなどの、線形又は非線形 (例えば、多項式) 回帰法が使用され得る。好ましくは、多項式回帰が正規化された参照相関 1 7 2 を決定するために使用される。例えば、MS Excel バージョン 2 0 1 0 では、線形分析を実施するためにTrendline Layout Chart Toolを介してアクセス可能なLinear Trendline Optionが選択され得、一方で非線形多項式分析を実施するためにPolynomial Trendline Optionが選択され得る。正規化された参照相関 1 7 2 を決定するために他の回帰法も使用され得る。図 1 D - 2 は、正規化された較正曲線として表現される、決定された正規化された参照相関 1 7 2 を表す。

【 0 0 8 1 】

線形回帰が使用される場合、正規化された参照相関 1 7 2 は、 $Y = mX + b$ (式中、 m は、傾斜であり、そして、 b は、回帰線の切片である) の形式であるだろう。多項式回帰などの非線形回帰が使用される場合、正規化された参照相関 1 7 2 は、 $Y = b_2 * X^2 + b_1 * X + b_0$ (式中、 b_2 、 b_1 及び b_0 は、多項式の係数である) などの形式であり得る。正規化された参照相関 1 7 2 は、好ましくは、後で試料の分析の間に使用するために、較正情報の一部として測定装置中に記憶される。測定装置において、 Y は、分析の間に決定された正規化された分析物応答性出力シグナル値であり、そして、 X は、正規化された参照相関 1 7 2 から決定されるような試料の分析物濃度である。さらに以下で考察されるように、線形の正規化された参照相関について、 X 値 (試料分析物濃度) は、 Y 値 (正規化された出力シグナルの値) を方程式に入力する場合に求められ得る。二次多項式の形式の正規化された参照相関について、正規化された参照相関 1 7 2 は、 $X = c_2 * Y^2 + c_1 * Y + c_0$ (式中、 c_2 、 c_1 及び c_0 は、式についての係数である) として、正規化された較正曲線の形式で表され得る。この関係への正規化された出力シグナルの入力は、分析物濃度を生成するだろう。

【 0 0 8 2 】

図 1 E は、較正情報と共に第二の外部刺激も考慮した任意の工場較正法 1 0 2 を表す。従って、図 1 D 及び図 1 E は、バイオセンサーシステムの測定装置についての較正情報を決定する場合に組み合わせられ得る。分析物応答性出力シグナルに悪影響を及ぼす第二の外部刺激 (第一の外部刺激が温度である場合の試料のヘマトクリット濃度など) が考慮されるならば、少なくとも 2 つの第二の定量化された外部刺激値 1 3 4 が外部刺激定量化 1 3 0 に従って決定され得る。

【 0 0 8 3 】

次いで、第二の正規化関係 1 4 7 が、正規化関係の決定 1 4 0 に従って決定され得るが、ここで、第二の正規化関係 1 4 7 は、単一の選択された試料分析物濃度における、正規化された分析物応答性出力シグナル 1 6 2 と第二の定量化された外部刺激との間で決定される。第二の正規化関係 1 4 7 は、好ましくは、較正情報の一部として測定装置中に記憶される。図 1 E - 1 は、グルコース分析システムにおける第二の正規化関係 1 4 7 の決定

10

20

30

40

50

の例を提供する。

【0084】

第二の外部刺激の場合、第二の正規化値の決定155が実施される。第二の正規化値157は、第二の正規化関係147から、第二の定量化された外部刺激値134を第二の正規化関係147に入力して、第二の正規化値157を求めることによって決定される。

【0085】

第二の外部刺激の場合、第二の正規化された出力シグナルの決定165が実施される。第二の正規化された分析物応答性出力シグナル167は、正規化された分析物応答性出力シグナル162を第二の正規化値157で割ることによって決定される。これは、正規化された分析物応答性出力シグナル162が正規化された参照相関172によって変換された場合に測定装置から得られるであろう分析物濃度と比較して、第二の正規化された分析物応答性出力シグナル167を試料の参照試料分析物濃度により応答性にすると考えられ得る。図1E-2は、グルコース分析システムにおける第二の正規化された分析物応答性出力シグナル167を決定する例を提供する。

【0086】

第二の外部刺激の場合、第二の正規化された参照相関の決定175が実施される。第二の正規化された参照相関177は、先に記載したように、回帰法によって、第二の正規化された分析物応答性出力シグナル167と参照試料分析物濃度との間で決定される。図1E-3は、グルコース分析システムにおける第二の正規化された参照相関177を決定する例を提供する。

【0087】

第二の正規化された参照相関177は、好ましくは、校正情報の一部として測定装置中に記憶される。この場合、正規化された参照相関172は、測定装置中に記憶される必要なく、好ましくは分析の間に使用されない。同様に、3つ以上の外部刺激が校正情報によって考慮され得、ここで、各外部刺激は、個々の正規化関係によって表される組み合わされた外部刺激について作製された単一の正規化された参照相関に加えて、測定装置中に記憶された個々の正規化関係によっても表される。

【0088】

図1Fは、アンカーパラメーターを決定するシグナルベースの方法600を表す。アンカーパラメーターは、工場校正情報が測定装置からの所望の出力シグナル又は所望の正規化された出力シグナルに対して作成される場合に決定される。アンカーパラメーターはまた、補償のために測定装置による分析の間にも決定される。測定装置は、シグナルベースのアンカーパラメーターが出力シグナルから決定されるため、正規化校正情報を含む。好ましくは、正規化された校正情報は、測定装置によって測定された出力シグナルを正規化するために使用される少なくとも1つの正規化関係、及び正規化された出力シグナル値から試料の分析物濃度を決定するための少なくとも1つの正規化された参照相関を含む。

【0089】

605では、図Bに関して先に考察したように、少なくとも1つの正規化された出力シグナル(NR_{act})が正規化関係を使用して決定される。1つ以上の出力シグナルは、光学及び/又は電気化学分析を使用して試料によって生成される。各正規化された出力シグナル(NR_{act})は、正規化関係を用いて出力シグナルを変換することによって決定される。従って、これは、先に記載したようにかつ分析の間に、実験室で実施され、補償関係452が決定される。

【0090】

610では、同じ試料から決定された少なくとも2つの初期分析物濃度を平均化することによって、擬似参照濃度値635が試料について決定される。同じ試料から決定された少なくとも2つの初期分析物濃度は、少なくとも2つの分析物応答性出力シグナル412、414から決定され得る。「同じ試料から決定された少なくとも2つの初期分析物濃度を平均化すること」はまた、少なくとも2つの分析物応答性出力シグナル412、414を最初に平均化して、次いで、平均化した出力シグナルから擬似参照を決定することも含

10

20

30

40

50

み得る。少なくとも2つの初期分析物濃度を決定するために他の出力シグナルも使用され得る。少なくとも2つの初期分析物濃度は、少なくとも2つの分析物応答性出力シグナル412、414の各々について同じ方法で決定され得るか、又は少なくとも2つの分析物応答性出力シグナル412、414の各々について決定された初期分析物濃度は、異なる方法で決定され得る。

【0091】

測定装置及び従来の参照相関、正規化された出力シグナル及び正規化された参照相関、又は別の方法によって測定された、出力シグナルが使用され、擬似参照濃度が決定され得る。補償を使用して又は使用することなく初期分析物濃度を決定し、これが平均化され、擬似参照が提供され得る。

10

【0092】

615では、利用可能な参照試料分析物濃度（横X軸）から参照試料分析物濃度を選択し、正規化された参照相関を介して対応する正規化された出力シグナル値（縦Y軸）を決定することによって、「対応する正規化された出力シグナル」（ NR_{ref} ）が決定される。これは、図1Dに関して合成された出力シグナルを決定するために先に使用された「プロセス」と類似するが、参照試料分析物濃度を正規化された出力シグナル値に変換するために回帰線が使用される代わりに、正規化された参照相関が使用されている。このプロセスは、グラフに照らして記載されているが、実際には参照相関及び選択された参照試料分析物濃度のみが使用され得る。このプロセスは、所望の参照試料分析物濃度について実験室で実施される。

20

【0093】

620では、システム誤差が、参照試料分析物濃度における少なくとも2つの初期分析物濃度の下部にある、各出力シグナル値又は出力シグナル値群について決定される。システム誤差は、測定装置で決定された初期分析物濃度から参照試料分析物濃度を減算し、次いで、参照試料分析物濃度で割ることによって、少なくとも2つの初期分析物濃度の各々について決定され得る。参照試料分析物濃度がシステム誤差を決定するために使用されるので、これは、相対誤差の尺度になる。この手順は、実験室で試験された参照試料分析物濃度の各々についてのシステム誤差値を提供し得る。

【0094】

次いで、参照試料分析物濃度から生じるシステム誤差値は、好ましくは、多変量回帰から確立された補償関係452を決定するためのターゲットシステム誤差値として使用される。補償関係452は、好ましくは、試料の分析で使用するために測定装置の記憶媒体中に記憶される。

30

【0095】

630では、少なくとも1つのシグナルベースのアンカーパラメーターが、1つ以上の一次分析物応答性出力シグナルについて決定される。シグナルベースのアンカーパラメーターは、正規化された出力シグナル（ $NR_{measured}$ ）から擬似参照シグナル（ NR_{pseudo} ）を減算し、 NR_{pseudo} で割ること、従って、シグナルアンカーパラメーター = $(NR_{measured} - NR_{pseudo}) / NR_{pseudo}$ によって決定される。 NR_{pseudo} は、この状況では、擬似参照濃度が利用可能な参照試料分析物濃度（横X軸）から選択され、それを使用して、正規化された参照相関を介して対応する正規化された出力シグナル値（縦Y軸）が決定される以外は、「対応する正規化された出力シグナル」と同様に決定される。このプロセスは、グラフに照らして記載されているが、実際には参照相関及び選択された参照試料分析物濃度のみが使用され得る。このプロセスは、さらに記載されるように、補償関係452を決定するために実験室で実施される。このプロセスはまた、少なくとも1つのアンカーパラメーターが補償関係452で使用されるので、擬似参照濃度値635を使用して測定装置中で実施される。

40

【0096】

図1Gは、440において先に取り組んだような、アンカーパラメーターを決定する濃度ベースの方法700を表す。アンカーパラメーターは、測定装置によって分析の間に決

50

定される。測定装置は、正規化された較正情報を含み得るが、濃度ベースのアンカーパラメーターが出力シグナルからではなく初期に決定された試料分析物濃度から決定されるのでその必要はない。

【 0 0 9 7 】

7 1 0 では、方法 6 0 0 について先に記載したように、同じ試料から決定された少なくとも 2 つの初期分析物濃度を平均化することによって、試料についての擬似参照濃度値 7 3 5 が決定され得る。1 つ以上の出力シグナルは、光学及び / 又は電気化学分析を使用して試料によって生成される。少なくとも 2 つの初期分析物濃度は、試料からの 1 つ以上の出力シグナルから決定される。従って、同じ試料から決定された少なくとも 2 つの初期分析物濃度は、少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 から決定され得る。「同じ試料から決定された少なくとも 2 つの初期分析物濃度を平均化すること」はまた、少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 を最初に平均化し、次いで、平均化した出力シグナルから擬似参照を決定することも含み得る。少なくとも 2 つの初期分析物濃度を決定するために他の出力シグナルも使用され得る。少なくとも 2 つの初期分析物濃度は、少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 の各々について同じ方法で決定され得るか、又は少なくとも 2 つの分析物応答性出力シグナル 4 1 2、4 1 4 の各々について決定された初期分析物濃度は、異なる方法で決定され得る。

10

【 0 0 9 8 】

測定装置及び従来の参照相関、正規化された出力シグナル及び正規化された参照相関、又は別の方法によって測定された、出力シグナルが使用され、擬似参照濃度が決定され得る。補償を使用して又は使用することなく初期分析物濃度を決定し、これが平均化され、擬似参照が提供され得る。

20

【 0 0 9 9 】

しかしながら、7 1 0 では、2 つの初期分析物濃度が決定されない場合に、擬似参照濃度値がまた決定され、これを使用して、平均してより正確な試料の分析物濃度値が決定され得る。この実行では、正規化された較正情報又は一次補償が使用され、擬似参照濃度値 7 3 5 が決定され得る。

【 0 1 0 0 】

7 2 0 では、システム誤差は、参照試料分析物濃度における少なくとも 2 つの初期分析物濃度の下部にある、各出力シグナル値又は出力シグナル値群について決定される。システム誤差は、測定装置で決定された初期分析物濃度から参照試料分析物濃度を減算し、次いで、参照試料分析物濃度で割ることによって、少なくとも 2 つの初期分析物濃度の各々について決定された。参照試料分析物濃度がシステム誤差を決定するために使用されるので、これは、相対誤差の尺度になる。この手順は、実験室で試験された参照試料分析物濃度の各々についてのシステム誤差値を提供し得る。

30

【 0 1 0 1 】

次いで、参照試料分析物濃度から生じるシステム誤差値は、好ましくは、多変量回帰から確立された補償関係 4 5 2 を決定するためのターゲットシステム誤差値として使用される。補償関係 4 5 2 は、好ましくは、試料の分析で使用するために測定装置の記憶媒体中に記憶される。

40

【 0 1 0 2 】

7 3 0 では、測定装置で決定された初期分析物濃度から擬似参照濃度を減算し、次いで、擬似参照濃度で割ることによって、少なくとも 2 つの初期分析物濃度の各々について、測定装置中で濃度ベースのアンカーパラメーターが決定される。これは、測定装置によって分析の間に決定された初期分析物濃度の各々についてのアンカーパラメーターを提供する。次いで、これらのアンカーパラメーターの 1 つ以上が、試料の最終分析物濃度を提供するために使用されるような、先に決定された補償関係 4 5 2 に対して提供される。

【 0 1 0 3 】

この場合、第一のアンカーパラメーター 4 4 4 を決定するための一般的な関係は、第一の濃度アンカーパラメーター = (第一の出力シグナル 4 1 2 から決定された初期分析物濃

50

度 - 擬似参照濃度値 4 3 5) / 擬似参照濃度値 4 3 5 として表され得る。同様に、第二のアンカーパラメーター 4 4 6 を決定するための一般的な関係は、第二の濃度アンカーパラメーター = (二次出力シグナル 4 1 4 から決定された初期分析物濃度 - 擬似参照濃度値 4 3 5) / 擬似参照濃度値 4 3 5 として表され得る。

【 0 1 0 4 】

図 1 H は、システム誤差と分析物濃度との間の補償関係を決定するためのアンカーパラメーターとセグメント化シグナルプロセッシング (S S P) パラメーターの多変量回帰を介した組み合わせを表す。補償関係は、バイオセンサーシステムの測定装置の記憶媒体中に記憶される。

【 0 1 0 5 】

8 5 2 では、補償関係の補償関係中への潜在的包含のための項として、複数の S S P パラメーター及び 1 つ以上のアンカーパラメーターが選択される。S S P パラメーター及び 1 つ以上のアンカーパラメーターに加えて、交差項、測定された出力シグナル及び定量化された外部刺激などの他の誤差パラメーターもまた関数に含まれ得る。S S P パラメーターと同様に、他の誤差パラメーターは、光で同定可能な種に応答する一次出力シグナルから又は生物学的流体の試料中の分析物のレドックス反応から得られ得る。誤差パラメーターはまた、熱電対又は H c t 電極からなどの、一次出力シグナルとは無関係の二次出力シグナルから得られ得る。アンカーパラメーターがシグナル誤差の代わりにシステム誤差を記載するので、アンカーパラメーターはこれらのタイプの誤差パラメーターとは異なる。補償関係の項は、試料中の分析物の非補償濃度を表す値などを含む、S S P 及びアンカーパラメーター以外の値を含み得る。

【 0 1 0 6 】

好ましくは、一次補償は、分析物応答性出力シグナルからの中間シグナルなどの分析物の分析に由来する誤差パラメーター、又は熱電対、追加の電極などの分析物応答性出力シグナルに無関係な供給源に由来する誤差パラメーターを使用して決定された指数関数によって提供される。誤差パラメーターは、出力シグナルに影響を及ぼす 1 つ以上の誤差寄与因子に応答し得る。従って、誤差パラメーターは、分析の出力シグナルから直接又は間接的に抽出され得、かつ / 又は分析出力シグナルから独立して得られ得る。これらの又は他の分析出力シグナル又は二次出力シグナルから他の誤差パラメーターも決定され得る。2 0 0 8 年 1 2 月 6 日に出版された「Slope-Based Compensation」という表題の国際公報第 W O 2 0 0 9 / 1 0 8 2 3 9 号に記載されるものなどの、任意の誤差パラメーターが指数関数を構成する 1 つ以上の項を形成するために使用され得る。

【 0 1 0 7 】

指数関数は、少なくとも 1 つの誤差パラメーターに応答性である。指数関数は、総分析誤差を誤差パラメーター (ヘマトクリット又は温度など) に相関させ、かつこの誤差パラメーターのバイアスに対する影響を表す、算出数を生成し得る。指数関数は、参照傾斜からの決定された分析物濃度の偏差を誤差パラメーターに関連させる、回帰又は他の方程式として実験的に決定され得る。従って、指数関数は、傾斜偏差、正規化された傾斜偏差、又は分析中の総誤差から生じるバイアス率に対する、誤差パラメーターの影響を表す。

【 0 1 0 8 】

指数関数は、これらが項加重係数によって修飾された項の組み合わせを含む場合に、複素関数である。複素指数関数は、少なくとも 2 つの項を有し、その各々は項加重係数によって修飾される。その組み合わせは、好ましくは線形の組み合わせであるが、項に対する加重係数を提供する他の組み合わせ方法も使用され得る。例えば、複素指数関数は、以下のような加重係数を有する項の線形の組み合わせを有し得る： $f(\text{Complex Index}) = a_1 + (a_2)(R_3/2) + (a_3)(R_4/3) + (a_4)(R_5/4) + (a_5)(R_3/2)(G) + (a_6)(R_4/3)(G) + (a_7)(R_3/2)(Temp) + (a_8)(R_4/3)(Temp) + (a_9)(Temp) + (a_{10})(G) + \dots$ 、式中、 a_1 は、一定であるが加重係数ではなく、 $a_2 \sim a_{10}$ は、独立して、項加重係数であり、 G は、補償なしで決定された試料の分析物濃度であり、そして、 T

emp は、温度である。項加重係数 ($a_2 \sim a_{10}$) の各々に続いてその関連する項 - - ($R_3/2$)、($R_4/3$)、($R_5/4$)、($R_3/2$) (G)、($R_4/3$) (G)、($R_3/2$) (Temp)、($R_4/3$) (Temp)、(Temp) 及び (G) が続く。加重係数を有する項の非線形及び他の組み合わせを含む、他の複素指数関数も使用され得る。

【 0 1 0 9 】

複素指数関数中の各項は、1 つ以上の誤差パラメーターを含み得る。項は、1 つ以上の排除試験で選択され得る。より好ましくは、一次関数は、2011 年 6 月 6 日に出願された「Complex Index Functions」という表題の米国特許公報第 2011/029755 4 号に記載されるものなどの、複素指数関数である。他の一次補償法も使用され得る。

10

【 0 1 1 0 】

SSP パラメーターは、A1c 反射率プロファイル又は電流プロファイルなどの、時間ベースのシグナルプロファイルから算出される。簡潔に述べると、先の連続出力シグナルの終点から決定された分析物濃度中の分析誤差及びそこから得られたバイアスは、先の連続出力シグナルのセグメント化シグナルプロセッシング (SSP) によって低減され得る。連続出力シグナルをセグメントに分割し、そのセグメントの 1 つ以上を SSP パラメーターに変換することによって、SSP 関数が決定され得る。加えて、ゲートアンペロメトリー又はボルタンメトリーに基づくものなどの摂動されたシステムにおいてさえも、セグメント化シグナル補償は、ゲート入力シグナルから生じる摂動に依存しない補償を実行し得る。

20

【 0 1 1 1 】

交差項は、個々の誤差パラメーターを掛け合わせることによって形成される。例えば、非補償の初期の試料分析物濃度値及び温度値。比率パラメーターは、個々の誤差パラメーターを割ることによって形成される。例えば、非補償の初期の試料分析物濃度値及び温度値。分析の間に異なる時間で一次出力シグナルから得られる中間電流もまた、比率パラメーターを形成するために割られ得る。交差項に関する追加の詳細については、2012 年 9 月 20 日に提出された「Analysis Compensation Including Segmented Signals」という表題の米国特許公報第 2013/007186 9 号に見いだされ得る。比率パラメーターに関する追加の詳細については、2011 年 3 月 22 日に提出された「Residual Compensation Including Underfill Error」という表題の米国特許公報第 2011/023110 5 号に見いだされ得る。

30

【 0 1 1 2 】

854 では、1 つ以上の数学的技法が、各々選択された項又は潜在項についての第一の排除値を決定するために使用される。数学的技法は、回帰法、好ましくは多変量回帰などを含み得る。排除値は、p 値などであり得る。数学的技法はまた、加重係数、定数、及び選択された項に関連する他の値を提供し得る。多変量回帰は、ある値に対する複数の項の効果を評価し、各項がその値に影響する程度に対応した情報を提供し得る、統計回帰法の一つである。従って、多変量回帰は、各項の寄与に対応する加重係数とその値に対して最も統計的に有意な寄与を提供する項に対応する p 値の両方を提供し得る。

【 0 1 1 3 】

40

MINITAB バージョン 14 又は 16 ソフトウェアは、多変量回帰を実施するために選択された Multi-Variant Regression of Linear Combinations of Multiple Variables option と共に使用され得る。項に対する加重係数を決定するために、他の統計分析又は回帰オプションも使用され得る。多変量回帰に関する追加の詳細については、2012 年 9 月 20 日に提出された「Analysis Compensation Including Segmented Signals」という表題の米国特許公報第 2013/007186 9 号、及び 2011 年 3 月 22 日に提出された「Residual Compensation Including Underfill Error」という表題の米国特許公報第 2011/023110 5 号に見いだされ得る。

【 0 1 1 4 】

856 では、1 つ以上の排除試験が排除値に適用され、補償関係から排除する 1 つ以上

50

の項が同定される。少なくとも1つの項が試験下で排除される。好ましくは、関数について所望の項が得られるまで、1つ以上の排除試験を使用して、補償関係から統計的に有意でない潜在項を除去する。857では、1つ以上の数学的技法が、残りの項についての第二の排除値を同定するために繰り返される。858では、第二の排除値が1つ以上の排除試験下で補償関係から排除するための残りの項を同定しないのであれば、残りの項は補償関係に含まれる。859では、第二の排除値が1つ以上の排除試験下で補償関係から排除する残りの項を同定するのであれば、残りの項についての第三の排除値を同定するために857の1つ以上の数学的技法が繰り返され得る。これらの残りの項は、858と同様に補償関係に含まれ得るか、又は859と同様に排除試験が排除する1つ以上の項の同定に失敗するまで、プロセスが反復して繰り返され得る。補償関係についての項及び加重係数を決定するための排除試験の使用に関する追加情報については、2011年3月22日出願された「Residual Compensation Including Underfill Error」という表題の米国特許公報第2011/0231105号に見いだされ得る。

10

【0115】

実施例1：シグナルベースのアンカーパラメーター及び他のパラメーターを含めたチャネル補償関係が決定された方法の例は、以下の通りである：

【0116】

アンカーパラメーターをセグメント化シグナル(SSP)及び他のパラメーターと組み合わせ使用して、一次出力シグナルチャネルCh1及びCh3についての補償関係を提供した。以下のように、多変量回帰を使用して、%-A1cバイオセンサーシステムのCh1及びCh3についてのシグナルベースのアンカーパラメーター(及び関連交差項)によって提供されたシステム誤差補償を含む補償関係を決定した：

20

【0117】

【数1】

$$\begin{aligned} \text{Ch1 について (D-NA1_9)} = & -0.7729 + 0.8349 * \text{'C2MV'} + 0.6484 * \text{'MR1'} - \\ & 0.005598 * \text{'Mt1'} + 0.7585 * \text{'D1-3'} + 53.16 * \text{'D1-5'} + 16.632 * \text{'D2-4'} + 288.14 * \text{'D2-} \\ & 5' + 53.16 * \text{'D2-20'} + 1.2334 * \text{'D-C2*A1'} + 4.7018 * \text{'DNR1'} * \text{'C2MV'} + \\ & 2.5883 * \text{'DNR1'} * \text{'D1-1'} - 0.019564 * \text{'D1-2/1'} + 0.17053 * \text{'D1-2/1a'} + 3.737 * \text{'D1-} \\ & 4/1a' + 1.6629 * \text{'D1 - 5/3a'} + 155.92 * \text{'DNR1'} * \text{'D1-4/1'} + 10.458 * \text{'DNR1'} * \text{'D1-4/3'}. \end{aligned}$$

30

【0118】

【数2】

$$\begin{aligned} \text{Ch3 について (D-NA3_9)} = & -0.7167 + 0.8591 * \text{'C4MV'} + \\ & 0.6088 * \text{'MR3'} - 1.3598 * \text{'D3-3'} + 115.73 * \text{'D3-5'} + 20.958 * \text{'D4-4'} + 204.24 * \text{'D4-} \\ & 5' + 72.19 * \text{'D4-20'} + 0.27735 * \text{'DNR3'} * \text{'A3'} - 0.3709 * \text{'D-C4*A3'} - 1.453 * \text{'DNR3'} * \text{'D3-} \\ & 1' - 503.4 * \text{'D-C4*D4-4'} + 4469 * \text{'D-C4*D4-20'} + 0.0916 * \text{'D3-2/1a'} + 1.0911 * \text{'D3-} \\ & 4/1' - 2.984 * \text{'D3-5/3'} + 1.1017 * \text{'D3-5/3a'}. \end{aligned}$$

40

【0119】

両方の補償関係について、C4MVなどの項は、測定された反射率であり；MR1は、A1c反射率プロファイルについて測定された最小A1c反射率であり；Mt1は、MR1に達するのに必要とされる分析時間であり；D1-3などの項は、SSPパラメーターであり；DNR1は、Ch1についてのアンカーパラメーターであり、そして、DNR3は、Ch3についてのアンカーパラメーターであり；そして、D1-2/1及びD1-2/1aなどの項は、SSP比率パラメーターである。定数は、Ch1方程式について-0.7729であり、Ch3方程式について-0.7167である。各項に対する加重係数も示される。定数、加重係数及び項は、異なる分析では異なるだろう。排除プロセスを介

50

して決定されるような方程式中の項から、測定装置の両方のチャンネルが「同じ」であると考慮する一方で、先に考察したように、補償関係は、各チャンネルについて異なる。

【 0 1 2 0 】

Multi-Variant Regression of Linear Combinations of Multiple Variables optionを使用してMINITABバージョン 16 ソフトウェアを用いて実施されるような多変量回帰からの回帰出力は、以下の表 1 の通りである。回帰出力の「定数」列上の値は、加重係数ではないが、多変量回帰式についての定数である。

【 0 1 2 1 】

【表 1】

Ch1 - 727 分析					
予測因子	Coef	SE Coef	T	P	
定数	-0.7729	0.1194	-6.47	0.000	
C2MV	0.8349	0.1434	5.82	0.000	
MR1	0.6484	0.1978	3.28	0.001	
Mt1	-0.005598	0.001916	-2.92	0.004	
D1-3	0.7585	0.3392	2.24	0.026	
D1-5	53.16	27.27	1.95	0.052	
D2-4	16.632	2.484	6.70	0.000	
D2-5	288.14	43.60	6.61	0.000	
D2-20	53.22	11.15	4.77	0.000	
D-C2*A1	0.12334	0.06338	1.95	0.052	
DNR1 *C2MV	4.7018	0.5796	8.11	0.000	
DNR1 *D1-1	2.5883	0.8588	3.01	0.003	
D1-2/1	-0.019564	0.005439	-3.60	0.000	
D1-2/1a	0.17053	0.02668	6.39	0.000	
D1-4/1a	3.737	1.060	3.52	0.000	
D1-5/3a	1.6629	0.5260	3.16	0.002	
DNR1 *D1-4/1	155.92	36.32	4.29	0.000	
DNR1 *D1-4/3	10.458	5.344	1.96	0.051	
S = 0.0390445; R-Sq = 54.0%;					
R-Sq(adj) = 52.9%					

表 1A: アンカーパラメーター及び他のパラメーターを用いたCh1多変量回帰出力の例

【 0 1 2 2 】

10

20

30

【表 2】

Ch3 - 727 分析					
予測因子	Coef	SE Coef	T	P	
定数	-0.7167	0.1173	-6.11	0.000	
C4MV	0.8591	0.1547	5.55	0.000	
MR3	0.6088	0.1866	3.26	0.001	
D3-3	-1.3598	0.7734	-1.76	0.079	
D3-5	115.73	45.47	2.55	0.011	
D4-4	20.958	2.761	7.59	0.000	
D4-5	204.24	43.78	4.66	0.000	
D4-20	72.19	12.49	5.78	0.000	
DNR3 *A3	0.27735	0.03963	7.00	0.000	
D-C4*A3	-0.3709	0.1163	-3.19	0.001	
DNR3 *D3-1	-1.4530	0.5336	-2.72	0.007	
D-C4*D4-4	-503.4	221.3	-2.28	0.023	
D-C4*D4-20	4469	2452	1.82	0.069	
D3-2/1a	0.09160	0.01080	8.48	0.000	
D3-4/1	1.0911	0.2548	4.28	0.000	
D3-5/3	-2.984	1.310	-2.28	0.023	
D3-5/3a	1.1017	0.3882	2.84	0.005	
S = 0.0395936;					
R-Sq = 55.7%; R-Sq(adj) = 54.8%					

表 1B: アンカーパラメーター及び他のパラメーターを用いた Ch3 多変量回帰出力の例

【0123】

実施例 2：濃度ベースのアンカーパラメーター及び他のパラメーターを含めたチャネル補償関係が決定された方法の例は、以下の通りである：

【0124】

この例において、システム誤差は、一般に、以下のように、SSP 及び他のパラメーターと組み合わせた濃度アンカーパラメーターの関数として相対誤差 (dA / A_{1cRef} 又は dA_3 / A_{1cRef}) を記述することによって各チャネルについて表現され得る：
 $DAr1 = dA_1 / A_{1cRef} = f(DA_1 = Ch1 \text{ についてのアンカーパラメーター } (dA_1 / A_{1cAvg}), SSP \text{ パラメーター、及び他の誤差パラメーター})$ ；
 $DAr3 = dA_3 / A_{1cRef} = f(DA_3 = Ch3 \text{ についてのアンカーパラメーター } (dA_3 / A_{1cAvg}), SSP \text{ パラメーター、及び他の誤差パラメーター})$ 。これらの式は、実験室で、Tosoh G7 基準計器で決定されるように、公知の参照試料分析物濃度を有する複数の試料について決定された。

【0125】

SSP 及び他のパラメーターと組み合わせたアンカーパラメーターに基づく補償関係を提供するためのこの方法の例は、以下の通りである。表 2A 及び表 2B は、Ch1 及び Ch3 についての SSP 及び他のパラメーターと共に濃度ベースのアンカーパラメーター及びその交差項を含めることによって得られた多変量回帰結果を示す。回帰出力の「定数」列上の値は、加重係数ではないが、多変量回帰式についての定数である。

【0126】

【表 3】

Ch1 回帰分析: DAr1 対 C2MV, D1-5, ...					
SSP 及び他のパラメーターと共にアンカーパラメーター DA1 及び関連交差項					
予測因子	Coef	SE Coef	T	P	
定数	-0.3422	0.1034	-3.31	0.001	
C2MV	0.3060	0.1398	2.19	0.029	
D1-5	159.82	21.50	7.43	0.000	
DA1*C2MV	1.7524	0.8266	2.12	0.034	10
DA1*D1-3a	70.04	18.04	3.88	0.000	
DA1*D1-3	-53.73	14.30	-3.76	0.000	
D1-2/1	-0.020109	0.004088	-4.92	0.000	
DA1*D1-4/1a	255.82	46.75	5.47	0.000	
DA1*D1-4/3	15.856	3.538	4.48	0.000	
DA1*D1-5/3	-156.14	31.87	-4.90	0.000	
DA1*D1-5/3a	98.25	25.06	3.92	0.000	
MR1*D1-2/1a	0.54276	0.07503	7.23	0.000	
Mt1*D1-4/3a	-0.017550	0.006175	-2.84	0.005	
S = 0.0438916 R-Sq = 42.8%					
R-Sq(adj) = 41.8%					

表 2A: アンカー, SSP, 及び他のパラメーターからの Ch1 多変量回帰結果

【 0 1 2 7 】

【表 4】

Ch3 回帰分析: DAr3 対 DA3, MR3, ...					
SSP 及び他のパラメーターと共にアンカーパラメーター DA3 及び関連交差項					
予測因子	Coef	SE Coef	T	P	
定数	-0.28165	0.04108	-6.86	0.000	
DA3	5.151	2.469	2.09	0.037	
MR3	0.9509	0.1917	4.96	0.000	
D3-2	-0.08559	0.01792	-4.78	0.000	
D3-5	135.87	21.10	6.44	0.000	
DA3*C4MV	-5.699	3.401	-1.68	0.094	
D3-4/1a	4.513	1.453	3.11	0.002	
D3-4/2a	0.11812	0.05092	2.32	0.021	
D3-4/2	-1.4066	0.6425	-2.19	0.029	
DA3*D3-4/1	-9.629	5.368	-1.79	0.073	
MR3*D3-4/2a	-0.5884	0.2514	-2.34	0.020	
Mt3*D3-3/1a	-0.0020053	0.0009756	-2.06	0.040	40
Mt3*D3-3/2	0.009898	0.004138	2.39	0.017	
S = 0.0436156 R-Sq = 46.6%					
R-Sq(adj) = 45.7 %					

表 2B: アンカー, SSP, 及び他のパラメーターからの Ch3 多変量回帰結果

【 0 1 2 8 】

血液の % - A 1 c 分析

チャンネル 1 (Ch 1) 及びチャンネル 3 (Ch 3) に関して複数の参照試料についての分

析物濃度が測定装置を用いて決定され、2つの初期の% - A 1 c 分析物濃度が提供された。従って、各試料について、C h 1 初期分析物濃度 (C h 1 A 1 c _ i n i t) 及び C h 3 初期分析物濃度 (C h 3 A 1 c _ i n i t) が決定された。次いで、第一の擬似参照 (P s e u d o 1) は、C h 1 及び C h 3 初期 % - A 1 c 分析物濃度を平均化することによって決定された。アンカーパラメーターは、先に考察したように、S S P 及び他のパラメーターを使用した多変量回帰を使用して決定され、C h 1 及び C h 3 についてのアンカーパラメーター補償された分析物濃度が決定された。先に記載したように、次いで、擬似参照濃度の逐次近似が実施され、試料の補償された最終分析物濃度として選択された擬似参照濃度の誤差がさらに減少された。

【 0 1 2 9 】

図 2 A 及び図 2 B は、5 % 又は 9 % の A 1 c 分析物を含む血液の 1 セットの参照試料についての擬似参照濃度の逐次近似の 2 つの例を表す。各 % - A 1 c レベルでは、3 ロットの試験センサーについて、分析が約 5 0 回繰り返された。これらの 2 セットのプロットは、初期アンカーパラメーター補償 (多変量回帰においてアンカーパラメーター、S S P 及び他のパラメーターを含む C h 1 及び C h 3 についての補償関係) 後、% - C V 値が擬似参照濃度の後の逐次近似の改善を継続したことを確立する。プロットの横 X 軸は、アンカーパラメーター (システム誤差) 補償 (L C D)、第一の擬似参照濃度 (零次)、第二の擬似参照濃度 (一次逐次近似)、第三の擬似参照濃度 (二次逐次近似)、第四の擬似参照濃度 (三次逐次近似)、及び第五の擬似参照濃度 (四次逐次近似) なしで決定された試料分析物濃度中の % - C V を示す。

【 0 1 3 0 】

図 2 A では、5 % - A 1 c 試料濃度において、% - C V が、非アンカーパラメーター補償された濃度についての約 3 . 7 から、擬似参照濃度の逐次近似を使用した 4 次近似についての約 2 に低下した。従って、% - C V について 5 0 % に迫る改善が観察され、これはバイオセンサーシステムについての有意に改善された測定性能につながるだろう。図 2 B では、9 % - A 1 c 試料濃度において、% - C V が、非アンカーパラメーター補償された濃度についての約 3 . 7 から、擬似参照濃度の逐次近似を使用した 4 次近似についての約 3 . 5 に低下した。段階的な % - C V の改善が零次近似後に継続した。

【 0 1 3 1 】

図 2 C 及び図 2 D は、バイオセンサーシステムのロット 2 の試験センサー及び測定装置を用いて得られた分析データについての、ゾーン 1 (一次出力シグナル) の C h 1 及び C h 3 検出器についての零次及び四次逐次近似についての回帰を示す。4 次逐次近似後に、 R^2 相関値についておよそ 2 7 % (0 . 8 5 - 0 . 6 7 / 0 . 6 7 * 1 0 0) の有意な改善が認められ、従って、このことは、決定された分析物濃度中の誤差を記載する逐次近似補償の能力が増加したことを示している。

【 0 1 3 2 】

図 2 E 及び図 2 F は、零次及び四次逐次近似についての C h 1 データについての、5 % 及び 9 % A 1 c 濃度について別々に回帰を示す。ここで、逐次近似補償の能力は、より低い 5 % 試料分析物濃度における分析中の誤差を記載するバイオセンサーシステムの能力をほぼ 2 倍に増加させた。

【 0 1 3 3 】

図 2 G 及び図 2 H は、2 つの別々のチャンネルについての複数の分析についての擬似参照濃度の逐次近似についての R^2 相関値を示す。 R^2 値が増加するにつれて、とりわけ 5 % A 1 c 試料濃度における % - C V 値 (精度を表す) もまた改善した。従って、バイオセンサーシステムについての測定性能の改善が観察された。

【 0 1 3 4 】

図 3 は、生物学的流体の試料中の分析物濃度を決定する、バイオセンサーシステム 3 0 0 の概略図を描写する。バイオセンサーシステム 3 0 0 は、測定装置 3 0 2 及び試験センサー 3 0 4 を含む。測定装置 3 0 2 は、卓上式装置、可搬式又は携帯式装置などを含む分析機器で実行され得る。好ましくは、測定装置 3 0 2 は、携帯式装置で実行される。測定

10

20

30

40

50

装置 3 0 2 及び試験センサー 3 0 4 は、電気化学センサーシステム、光学センサーシステム、それらの組み合わせなどを実行するように適合され得る。

【 0 1 3 5 】

バイオセンサーシステム 3 0 0 は、従来の較正情報又は先に記載された正規化技法に従って作成された較正情報及び測定装置 3 0 2 中に記憶されたアンカーパラメーター補償情報を使用して、試料の分析物濃度を決定する。較正法 1 0 0 と 1 0 2 の一方又は両方からの較正情報が、測定装置 3 0 2 中に記憶され得る。分析法 4 0 0 は、バイオセンサーシステム 3 0 0 による実行のために測定装置中に記憶され得る。

【 0 1 3 6 】

補償がバイオセンサーシステム 3 0 0 によって実行される場合、擬似参照濃度の逐次近似から決定されたアンカーパラメーター補償情報は、試料の分析物濃度の決定におけるバイオセンサーシステム 3 0 0 の測定性能を改善し得る。バイオセンサーシステム 3 0 0 は、グルコース、A 1 c、尿酸、ラクタート、コレステロール、ビリルビンなどの分析物濃度を含む、分析物濃度を決定するために利用され得る。特定の構成が示されているが、バイオセンサーシステム 3 0 0 は、追加の構成要素を有する構成を含む、他の構成も有し得る。

【 0 1 3 7 】

試験センサー 3 0 4 は、リザーバー 3 0 8 及び開口部 3 1 2 を備えたチャネル 3 1 0 を形成する基部 3 0 6 を有する。リザーバー 3 0 8 及びチャネル 3 1 0 は、通気口を備えた蓋によって被覆され得る。リザーバー 3 0 8 は、部分的に密閉された容積を規定する。リザーバー 3 0 8 は、水膨潤性ポリマー又は多孔質ポリマーマトリックスなどの、液体試料の保持に役立つ組成物を含み得る。試薬は、リザーバー 3 0 8 及び / 又はチャネル 3 1 0 中に置かれ得る。試薬は、1 つ以上の酵素、結合剤、メディエーター及び類似種を含み得る。試薬は、光学システム用の化学指示薬を含み得る。試験センサー 3 0 4 は、リザーバー 3 0 8 に隣接する試料インターフェース 3 1 4 を有する。試験センサー 3 0 4 は、他の構成も有し得る。

【 0 1 3 8 】

光学センサーシステムでは、試料インターフェース 3 1 4 は、試料を見るための光学ポータル又は間隙 (aperture) を有する。光学ポータルは、本質的に透明な材料によって被覆され得る。試料インターフェース 3 1 4 は、リザーバー 3 0 8 の反対側に光学ポータルを有し得る。

【 0 1 3 9 】

電気化学システムでは、試料インターフェース 3 1 4 は、作用電極 3 3 2 及び対電極 3 3 4 に接続された導電体を有し、そこから分析出力シグナルが測定され得る。試料インターフェース 3 1 4 はまた、1 つ以上の追加の電極 3 3 6 に接続された導電体を含み得、そこから二次出力シグナルが測定され得る。電極は、実質的に同じ面又は 2 つ以上の面にあり得る。電極は、リザーバー 3 0 8 を形成する基部 3 0 6 の表面上に配置され得る。電極は、リザーバー 3 0 8 中へ延伸又は突出し得る。誘電層が導電体及び / 又は電極を部分的に被覆し得る。試料インターフェース 3 1 4 は、他の電極及び導電体も有し得る。

【 0 1 4 0 】

測定装置 3 0 2 は、センサーインターフェース 3 1 8 及び任意のディスプレイ 3 2 0 に接続された電気回路 3 1 6 を含む。電気回路 3 1 6 は、シグナル生成器 3 2 4、任意の温度センサー 3 2 6 及び記憶媒体 3 2 8 に接続されたプロセッサ 3 2 2 を含む。

【 0 1 4 1 】

シグナル生成器 3 2 4 は、プロセッサ 3 2 2 に応答してセンサーインターフェース 3 1 8 に電気入力シグナルを提供することが可能である。光学システムでは、電気入力シグナルが、センサーインターフェース 3 1 8 中の検出器及び光源を作動又は制御するために使用され得る。電気化学システムでは、電気入力シグナルが、センサーインターフェース 3 1 8 によって試料インターフェース 3 1 4 へ伝達され、電気入力シグナルが生物学的流体の試料に印加され得る。電気入力シグナルは、電位又は電流であり得、かつ一定、可変

10

20

30

40

50

、又はＡＣシグナルがＤＣシグナルオフセットと共に印加される場合のようなそれらの組み合わせであり得る。電気入力シグナルは、連側的に、又は複数の励起、シークエンス若しくはサイクルとして印加され得る。シグナル生成器３２４はまた、生成器－記録計としてセンサーインターフェースからの出力シグナルを記録することが可能であり得る。

【０１４２】

任意の温度センサー３２６は、測定装置３０２の周囲温度を決定することが可能である。試料の温度は、測定装置３０２の周囲温度から推定されるか、出力シグナルから算出されるか、又は測定装置３０２の周囲温度と同じ若しくは類似すると推定され得る。温度は、サーミスタ、温度計又は他の温度感知装置を使用して測定され得る。試料温度を決定するために他の技術も使用され得る。

10

【０１４３】

記憶媒体３２８は、磁気、光学、又は半導体メモリー、別の記憶装置などであり得る。記憶媒体３２８は、固定式メモリー装置、可動式メモリー装置、例えば遠隔アクセスされるメモリーカードなどであり得る。

【０１４４】

プロセッサ３２２は、記憶媒体３２８中に記憶されたコンピューターで読み取り可能なソフトウェアコード並びに較正情報及び擬似参照濃度の逐次近似から決定されたアンカーパラメーター補償情報を使用して、分析物分析法を実行することが可能である。プロセッサ３２２は、センサーインターフェース３１８における試験センサー３０４の存在にตอบสนองして、試験センサー３０４への試料の適用で、ユーザー入力にตอบสนองなどして分析物分析を開始し得る。プロセッサ３２２は、センサーインターフェース３１８に電気入力シグナルを提供するようにシグナル生成器３２４に指示することが可能である。プロセッサ３２２は、温度センサー３２６から試料温度を受け取ることが可能である。プロセッサ３２２は、センサーインターフェース３１８から出力シグナルを受け取ることが可能である。

20

【０１４５】

電気化学システムでは、試料中の分析物の反応にตอบสนองして、作用電極及び対電極３３２、３３４から分析物応答性一次出力シグナルが生成される。また、二次出力シグナルも追加の電極３３６から生成され得る。光学システムでは、センサーインターフェース３１８の１つ以上の検出器が、一次及び任意の二次出力シグナルを受け取る。出力シグナルは、光学システム、電気化学システムなどを使用して生成され得る。プロセッサ３２２は、記憶媒体３２８中に記憶された較正情報及び擬似参照濃度の逐次近似から決定されたアンカーパラメーター補償情報を使用して、出力シグナルから分析物濃度を決定することが可能である。分析物分析の結果は、ディスプレイ３２０、遠隔受信機（示さず）に出力され得、かつ／又は記憶媒体３２８中に記憶され得る。

30

【０１４６】

参照試料分析物濃度と測定装置３０２からの出力シグナルとを関連付ける較正情報並びに擬似参照濃度の逐次近似から決定されたアンカーパラメーター補償情報は、図表を用いて、数学的に、それらの組み合わせなどで表され得る。較正情報及び擬似参照濃度の逐次近似から決定されたアンカーパラメーター補償情報は、好ましくは、記憶媒体３２８中に記憶されるプログラム番号（ＰＮＡ）テーブル、別のルックアップテーブルなどによって表され得る、相関方程式として表される。

40

【０１４７】

較正情報及び擬似参照濃度の逐次近似から決定されたアンカーパラメーター補償情報を含む分析物分析の実行に関する指令はまた、記憶媒体３２８中に記憶されたコンピューターで読み取り可能なソフトウェアコードによって提供され得る。コードは、記載された機能性を記載又は制御する、オブジェクトコード又は任意の他のコードであり得る。分析物分析からのデータは、プロセッサ３２２中の減衰率、Ｋ定数、比率、関数などの決定を含む、１つ以上のデータ処理に供され得る。

【０１４８】

50

電気化学システムでは、センサーインターフェース 318 は、試験センサー 304 の試料インターフェース 314 中の導電体と接続又は電氣的に通信する接点を有する。センサーインターフェース 318 は、シグナル生成器 324 からの電気入力シグナルを、接点を通して、試料インターフェース 314 中のコネクタに伝えることが可能である。センサーインターフェース 318 はまた、試料からの出力シグナルを、接点を通して、プロセッサ 322 及び / 又はシグナル生成器 324 に伝えることが可能である。

【0149】

光吸収及び光生成光学システムでは、センサーインターフェース 318 は、光を収集及び測定する検出器を含む。検出器は、試料インターフェース 314 中の光学ポータルを通して試験センサー 304 から光を受け取る。光吸収光学システムでは、センサーインターフェース 318 はまた、レーザー、光発光ダイオードなどの光源を含む。入射ビームは、反応生成物による吸収に関して選択された波長を有し得る。センサーインターフェース 318 は、光源からの入射ビームが試料インターフェース 314 中の光学ポータルを通過するように指示する。検出器は、試料から反射された光を受け取るように、光学ポータルに対して 45° などの角度に位置付けられ得る。検出器は、試料を通して伝えられた光を受け取るように、光源から試料の反対側にある光学ポータルに隣接して位置付けられ得る。検出器は、反射及び / 又は伝達された光を受け取るように、別の位置に位置付けられ得る。

10

【0150】

任意のディスプレイ 320 は、アナログ又はデジタルであり得る。ディスプレイ 320 は、LCD、LED、OLED、真空蛍光ディスプレイ (VFD)、又は数値読み取りを示すように適合された他のディスプレイを含み得る。他のディスプレイ技術も使用され得る。ディスプレイ 320 は、プロセッサ 322 と電氣的に通信する。ディスプレイ 320 は、プロセッサ 322 と無線通信している場合などに、測定装置 302 から分離され得る。代替的に、ディスプレイ 320 は、測定装置 302 が遠隔計算装置、薬物投与ポンプなどと電氣的に通信している場合などに、測定装置 302 から取り外され得る。

20

【0151】

使用において、分析用の液体試料は、開口部 312 に液体を導入することによって、リザーバー 308 中に移される。液体試料は、チャンネル 310 を通って流れ、先に含有されていた空気を追い出しながらリザーバー 308 を満たす。液体試料は、チャンネル 310 及び / 又はリザーバー 308 中に置かれた試薬と化学的に反応する。

30

【0152】

試験センサー 302 は、試料インターフェース 314 がセンサーインターフェース 318 と電気及び / 又は光学的に通信するように、測定装置 302 と関連して配置される。電気通信は、センサーインターフェース 318 中の接点と試料インターフェース 314 中の導電体との間の入力及び / 又は出力シグナルの移動を含む。光学的通信は、試料インターフェース 314 中の光学ポータルとセンサーインターフェース 318 中の検出器との間の光の移動を含む。光学的通信はまた、試料インターフェース 314 中の光学ポータルとセンサーインターフェース 318 中の光源との間の光の移動を含む。

40

【0153】

プロセッサ 322 は、入力シグナルを試験センサー 304 のセンサーインターフェース 318 に提供するようにシグナル生成器 324 に指示することが可能である。光学システムでは、センサーインターフェース 318 は、入力シグナルにตอบสนองして検出器及び光源を作動させることが可能である。電気化学システムでは、センサーインターフェース 318 は、試料インターフェース 314 を通して入力シグナルを試料に提供することが可能である。試験センサー 304 は、入力シグナルにตอบสนองして 1 つ以上の出力シグナルを生成させることが可能である。プロセッサ 322 は、先に考察したように、試料中の分析物のレドックス反応にตอบสนองして生成された出力シグナルを受け取る事が可能である。

【0154】

プロセッサ 322 は、分析法及び記憶媒体 328 中に記憶された校正情報を使用して

50

出力シグナルを変換して、試料の初期分析物濃度を決定することが可能である。次いで、プロセッサ 322 は、この初期分析物濃度を報告し得る。プロセッサ 322 は、擬似参照濃度の逐次近似を含むアンカーパラメーター補償を実行して、試料の最終分析物濃度を決定することが可能である。また、2 つ以上の補償及び / 又は他の関数もプロセッサ 322 によって実行され得る。

【0155】

本出願の明細書及び特許請求の範囲の明確かつより一貫した理解を提供するために、以下の定義が提供される。

【0156】

「平均」又は「平均化された」又は「平均化する」は、平均の可変部を形成する 2 つ以上の可変部の組み合わせを含む。可変部は、数値、代数又は科学方程式などであり得る。例えば、平均化することは、可変部を加えて、その合計を可変部の数で割ることによって実施され得る；例えば、方程式 $AVG = (a + b + c) / 3$ (式中、 AVG は、平均の可変部であり、そして、 a 、 b 及び c は、可変部である)。別の例では、平均化することは、平均係数によって各可変部を修飾し、次いで、修飾された可変部を加えて、加重平均を形成することを含む；例えば、方程式 $W_{AVG} = 0.2 * a + 0.4 * b + 0.4 * c$ (式中、 W_{AVG} は、加重平均であり、 0.2 、 0.4 及び 0.4 は、平均係数であり、そして、 a 、 b 及び c は、可変部である)。平均係数は、 $0 \sim 1$ の間の数値であり；そして加える場合、 1 又は実質的に 1 の合計を提供するだろう。他の平均化法も使用され得る。

【0157】

「加重係数」は、関係に対して各項の寄与を分配する。加重係数は、 0 及び 1 を除いた $0 \sim 1$ の間の数値であるが、そして加える場合、 1 又は実質的に 1 の合計を提供するだろう。加重係数は、関係に対する項の寄与を分配しない限り 1 であり得ず、そして、加重係数は、関係から項の排除をもたらす限り 0 であり得ない。従って、加重係数は、各項が関係に対して異なる分配を有することを可能にする。項加重係数の 2 つ以上が同じであり得るか、又は同様に関数に対してそれらのそれぞれの項の寄与を分配し得る。しかしながら、少なくとも 2 つの加重係数は、異なるか又は関係に対してそれらのそれぞれの項の寄与を異なって分配する。このように、項加重係数は、全体の関数に関する 1 つの項の別の項に対する効果を可能にするように選択され、従って、複素指数関数が使用された場合の項に相互作用からの誤差を低減又は排除し得る。項加重係数は、全ての項に対する代数配置によって適用され得る単一の値又は定数ではない。項に対する加重係数は、複数の分析物濃度、異なるヘマトクリットレベル、異なる総ヘモグロビンレベル、異なる温度などの組み合わせから収集されたデータの統計プロセッシングなどの数学的技法を介して決定され得る。項に対する加重係数は、異なる統計プロセッシング法を含む他の数学的技法を介しても決定され得る。好ましくは、1 つ以上の排除試験を含む多変量回帰法が項に対する加重係数を決定するために使用される。

【0158】

「複素指数関数」は、加重係数によって修飾された項を有する指数関数である。複素指数関数は、好ましくは、数学的な意味で「複素関数」ではなく、従って、虚数 (負の 1 の平方根を持つ数) の使用を必要又は伴わない。しかしながら、複素指数関数は、1 つ以上の虚数を含み得るが、いかなる虚数をも有することも限定又は制限されない。

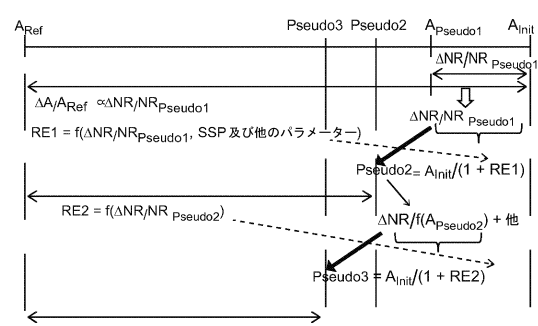
【0159】

「測定可能な種」は、バイオセンサーシステムが試料中のその存在及び / 又は濃度を決定するように設計された種に対応し、関心対象の分析物又は試料中のその濃度が関心対象の分析物の濃度に応答するメディエーターであり得る。

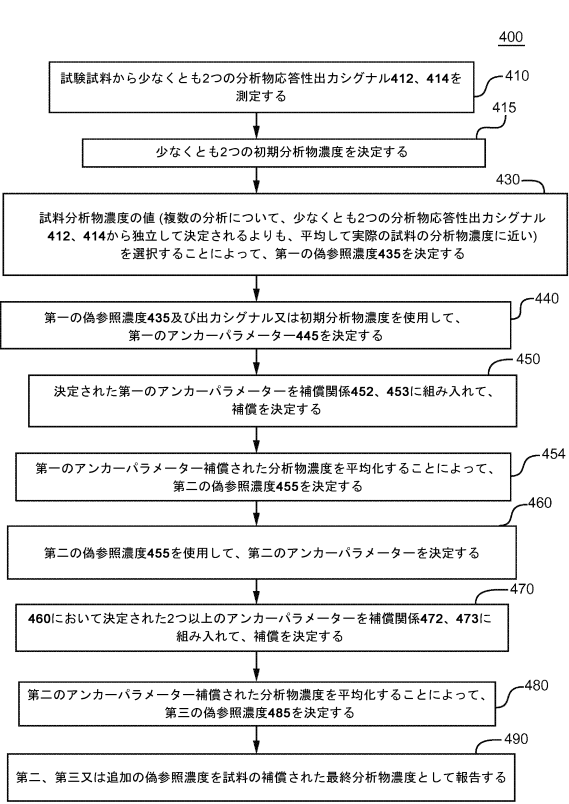
【0160】

本発明の様々な実施態様が記載されているが、他の実施態様及び実行が本発明の範囲内で可能であることが当業者にとって明らかであろう。

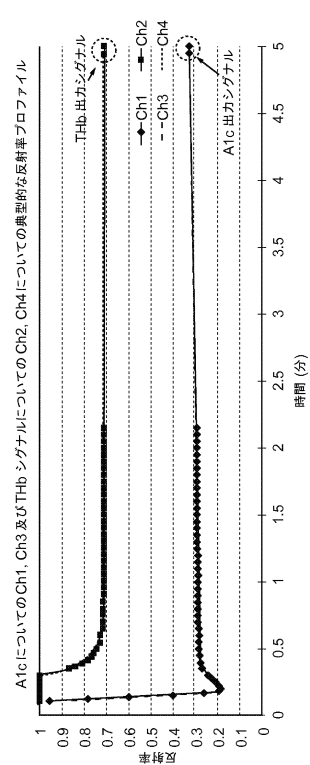
【図 1 A】



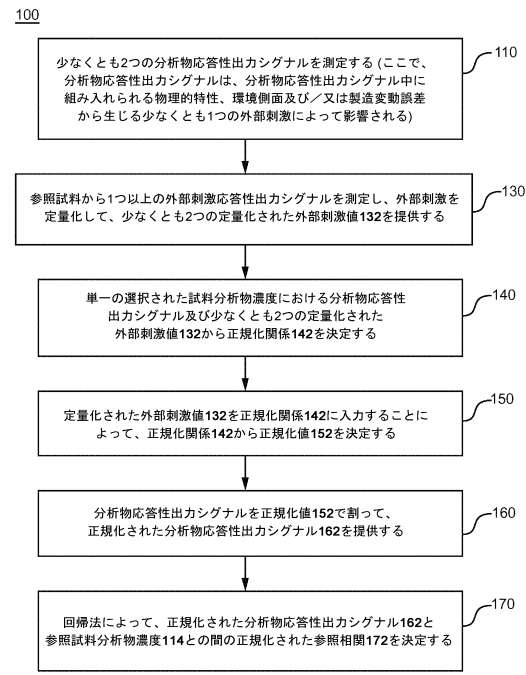
【図 1 B】



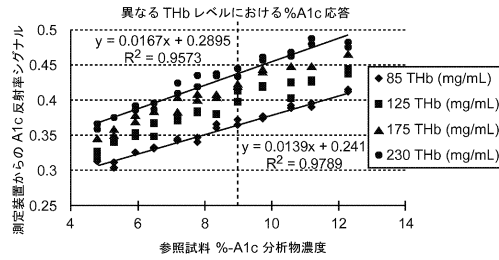
【図 1 C】



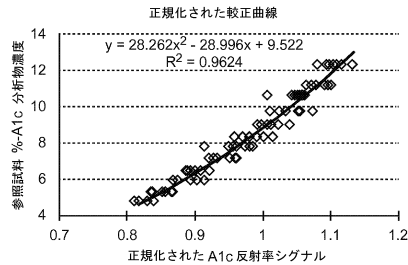
【図 1 D】



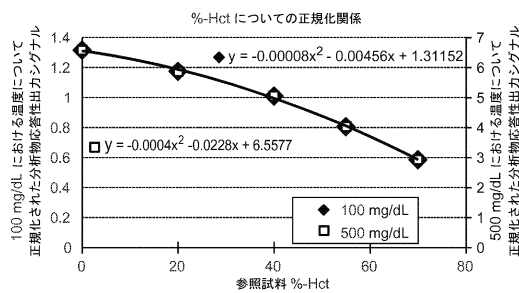
【図 1 D - 1】



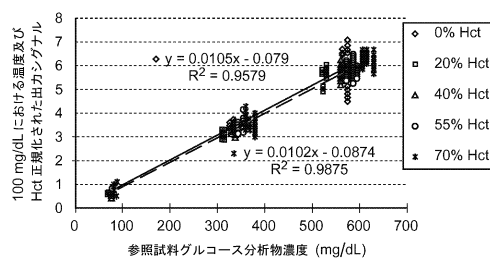
【図 1 D - 2】



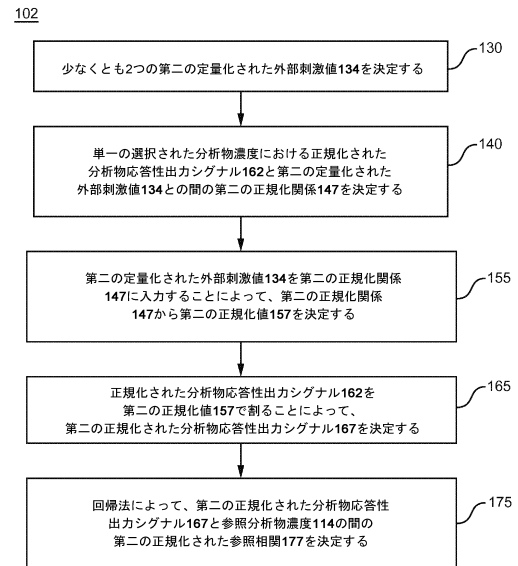
【図 1 E - 1】



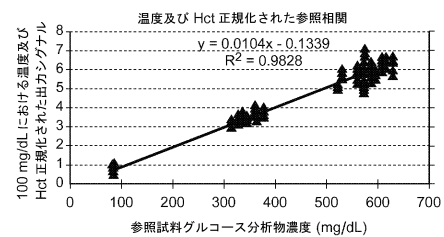
【図 1 E - 2】



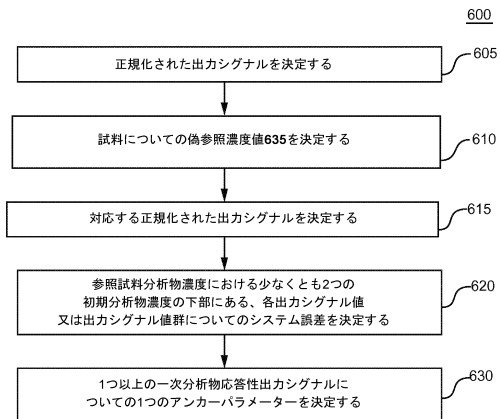
【図 1 E】



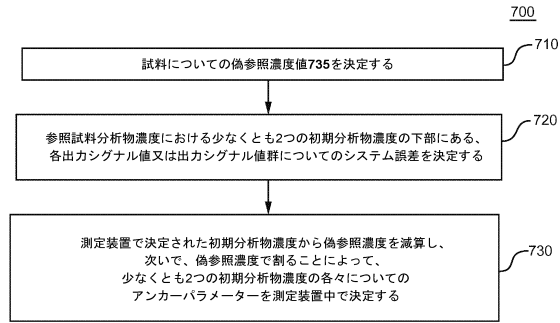
【図 1 E - 3】



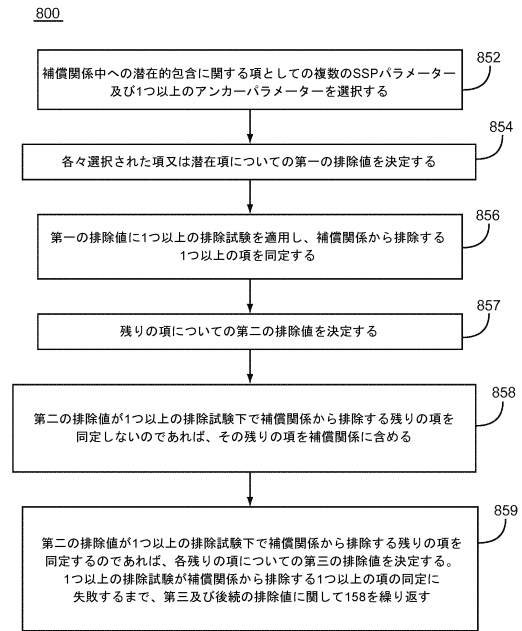
【図 1 F】



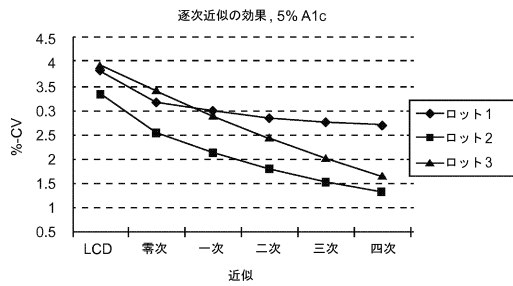
【図 1 G】



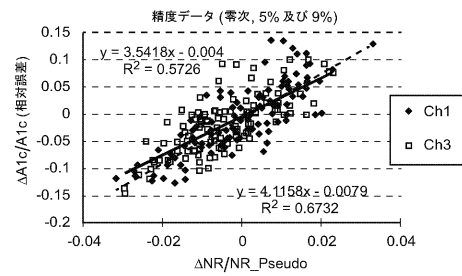
【図 1 H】



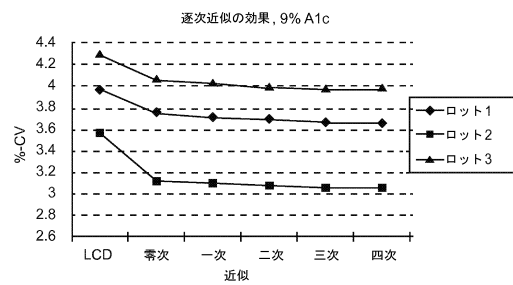
【図 2 A】



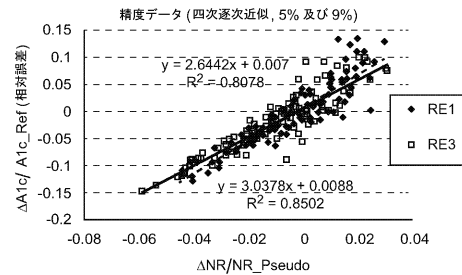
【図 2 C】



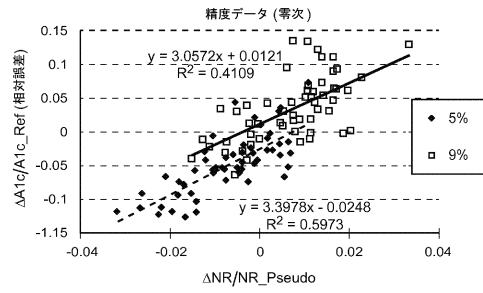
【図 2 B】



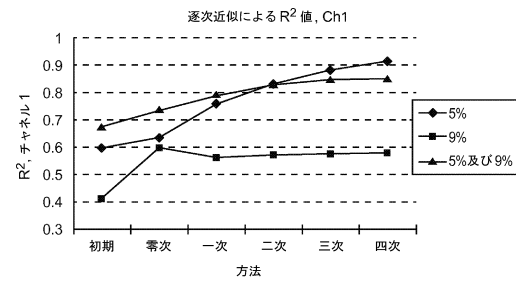
【図 2 D】



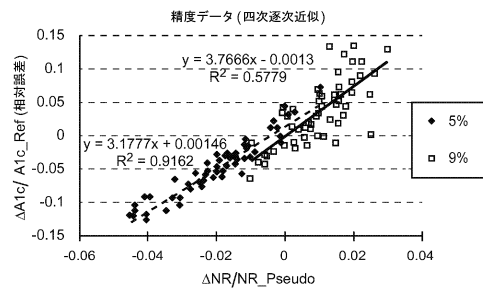
【図 2 E】



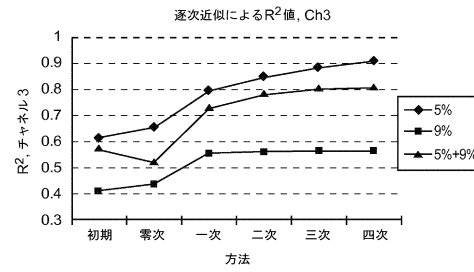
【図 2 G】



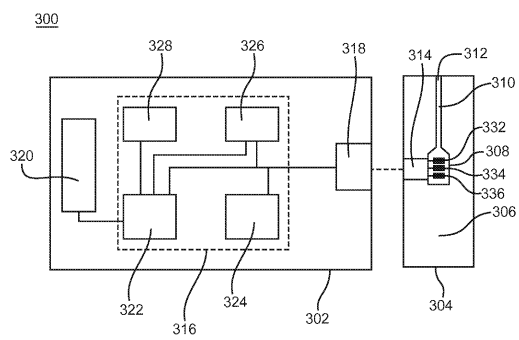
【図 2 F】



【図 2 H】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G 0 1 N 21/78 (2006.01) G 0 1 N 33/66 A
G 0 1 N 21/78 C
G 0 1 N 27/26 3 7 1 A

(56)参考文献 特表2012-511160(JP,A)
国際公開第2011/119533(WO,A1)
国際公開第2012/125727(WO,A1)
特開2013-029525(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
G 0 1 N 33/48-33/98
G 0 1 N 21/77
G 0 1 N 21/78
G 0 1 N 27/26