

(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2009-520182

(P2009-520182A)

(43) 公表日 平成21年5月21日(2009.5.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 27/416 (2006.01)	GO 1 N 27/46 3 3 6 C	
GO 1 N 27/26 (2006.01)	GO 1 N 27/46 3 3 8	
	GO 1 N 27/26 3 7 1 A	
	GO 1 N 27/26 3 7 1 F	

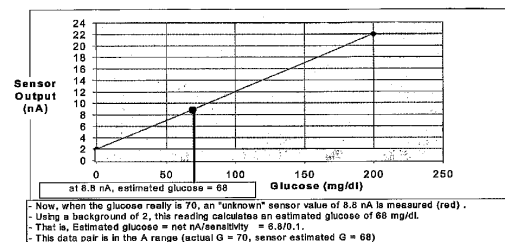
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2008-542400 (P2008-542400)	(71) 出願人	507379500 アイセンス コーポレーション アメリカ合衆国 オレゴン州 97070 、 ヴィルソンヴル サウスウエスト 95 ス アヴェニュー 27700
(86) (22) 出願日	平成18年11月20日 (2006.11.20)	(74) 代理人	100070150 弁理士 伊東 忠彦
(85) 翻訳文提出日	平成20年5月21日 (2008.5.21)	(74) 代理人	100091214 弁理士 大貫 進介
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/044982	(74) 代理人	100107766 弁理士 伊東 忠重
(87) 国際公開番号	W02007/061992	(72) 発明者	ワード, ダブリュ, ケネス アメリカ合衆国 オレゴン州 97225 、 ポートランド, サウスウエスト・マライ ア・ストリート 6750
(87) 国際公開日	平成19年5月31日 (2007.5.31)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/739, 147		
(32) 優先日	平成17年11月22日 (2005.11.22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	11/559, 521		
(32) 優先日	平成18年11月14日 (2006.11.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 バイオセンサー用の背景の電流の整理のための方法及び装置

(57) 【要約】

本発明の実施形態は、センサーの確度を改善すると共にセンサーによるブドウ糖の値の過大評価の機会を減少させるために、特に低血糖の範囲に、存在するものである現実の(測定された)背景の電流より上にバイオセンサー用の背景の電流の設定値を上昇させること(即ち、背景の電流を過大評価すること)を提供する。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

分析物のセンサーの初期の背景の電流の値を決定すること；  
該分析物のセンサーについて、使用の際に、該初期の背景の電流の値を使用することで、初期の分析物のセンサーの出力の値を決定すること；  
調節された背景の電流の値を形成するために、該決定された初期の分析物のセンサーの出力の値に基づいた因子だけ該初期の背景の電流の値を調節すること；及び  
該調節された背景の電流の値を使用することで、調節された分析物のセンサーの出力の値を形成すること  
：を含む、方法。

10

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の方法において、  
前記因子は、前記初期の背景の電流の値に適用された乗法の因子である、方法。

**【請求項 3】**

請求項 2 に記載の方法において、  
前記乗法の因子は、3 と比べてより小さいものである、方法。

**【請求項 4】**

請求項 1 に記載の方法において、  
前記因子は、許容可能な調節された背景の電流の値の予め定義されたりストより選択された調節された背景の電流の値への前記初期の背景の電流の値の増加又は減少を含む、方法。

20

**【請求項 5】**

請求項 4 に記載の方法において、  
前記許容可能な調節された背景の電流の値の予め定義されたりストは、0、0.8、1.5、2.2、及び 3.0 nA を含む、方法。

**【請求項 6】**

請求項 1 に記載の方法において、  
前記調節された背景の電流の値は、前記初期の背景の電流の値と比べてより大きいものである、方法。

30

**【請求項 7】**

請求項 1 に記載の方法において、  
前記初期の分析物のセンサーの出力の値に基づいたは、前記初期の分析物のセンサーの出力の値が、所定の範囲内に属するかどうかを決定することを含む、方法。

**【請求項 8】**

請求項 7 に記載の方法において、  
前記所定の範囲は、70 mg / dl 及びより下のものである、方法。

**【請求項 9】**

請求項 8 に記載の方法において、  
前記調節された背景の電流の値は、おおよそ 1.3 - 1.7 nA である、方法。

**【請求項 10】**

請求項 7 に記載の方法において、  
前記所定の範囲は、70 mg / dl より上にある、方法。

40

**【請求項 11】**

請求項 10 に記載の方法において、  
前記調節された背景の電流の値は、おおよそ 0.6 - 1.0 nA である、方法。

**【請求項 12】**

請求項 1 に記載の方法において、  
前記初期の背景の電流の値を決定することは、おおよそ 0.5 から 2.0 nA までの範囲内における任意の背景の電流の水準を提供することを含む、方法。

**【請求項 13】**

50

請求項 1 に記載の方法において、  
前記調節された分析物のセンサーの出力の値は、関連させられた表示デバイスに表示される、方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の方法において、  
前記調節された背景の電流の値は、前記調節された分析物のセンサーの出力の値が変化すると、実時間においてさらに調節される、方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の方法において、  
前記初期の背景の電流の値を使用することは、前記初期の分析物のセンサーの出力の値を形成するために、第一の測定された分析物のセンサーの出力の値から前記初期の背景の電流の値を減ずることを含むと共に、

前記調節された背景の電流の値を使用することは、前記調節された分析物のセンサーの出力の値を形成するために、第二の測定された分析物のセンサーの出力の値から前記調節された背景の電流の値を減ずることを含む、方法。

【請求項 1 6】

装置であって、  
該装置が、プログラミングの命令が実行される時、  
分析物のセンサーの初期の背景の電流の値を決定する、  
該分析物のセンサーについて使用の際に該初期の背景の電流の値を使用することで初期の分析物のセンサーの出力の値を決定する、  
調節された背景の電流の値を形成するために該決定された初期の分析物のセンサーの出力の値に基づいた因子だけ該初期の背景の電流の値を調節する、及び  
該調節された背景の電流の値を使用することで、調節された分析物のセンサーの出力の値を形成することを可能とするために設計された複数のプログラミングの命令を記憶しておいてある記憶媒体；並びに

該複数のプログラミングの命令を実行するための該記憶媒体へ結合させられた処理装置；を含む、装置。

【請求項 1 7】

第一の正味の分析物のセンサーの出力の値を形成するために、第一の分析物のセンサーの出力の値から分析物のセンサーの第一の背景の電流の値を減ずること；

個体の毛細血管のブドウ糖の値を得ること；

感度の値を形成するために、該毛細血管のブドウ糖の値で該第一の正味の分析物のセンサーの出力の値を割ること；

該分析物のセンサーの第二の背景の電流の値を決定すること；

該分析物のセンサーについて該第二の背景の電流の値を使用することで第二の分析物のセンサーの出力の値を決定すること；

第三の背景の電流の値を形成するために、該決定された第二の分析物のセンサーの出力の値に基づいた因子だけ該第二の背景の電流の値を調節すること；

第二の正味の分析物のセンサーの出力の値を形成するために、該第二の分析物のセンサーの出力の値から該第三の背景の電流の値を減ずること；及び

見積もられたブドウ糖の値を形成するために、該感度の値で該第二の正味の分析物のセンサーの出力の値を割ること

；を含む、方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の方法において、

前記感度の値は、時間で重みを付けられた一連の先の正味の分析物のセンサーの出力の値及び先の毛細血管の血液のブドウ糖の値から形成される、方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載の方法において、

前記感度の値は、時間で重みを付けられた一連の先の正味の分析物のセンサーの出力の値及び先の毛細血管の血液のブドウ糖の値から形成される、方法。

分析物のセンサーを使用することで試料の分析物の値を得るための方法であって、  
 該分析物のセンサーに使用されるための固定された背景の電流の値を決定すること；  
 初期の分析物のセンサーの電流の値を形成するために、該試料と接触した状態に該分析物のセンサーをもってくこと；

正味の分析物のセンサーの電流の値を形成するために、該初期の分析物のセンサーの電流の値から該固定された背景の電流の値を減ずること；

見積もられたブドウ糖の値を形成するために、該分析物のセンサーの感度の値で該正味の分析物のセンサーの電流の値を割ること；並びに

該見積もられたブドウ糖の値が予め定義された閾値より上にあるとすれば、該見積もられたブドウ糖の値を表示すること、並びに、該見積もられたブドウ糖の値が、該予め定義された閾値に又はより下にあるとすれば、調節されたブドウ糖の値を形成するために、低減する因子を適用すること、及び、そして該調節されたブドウ糖の値を表示すること；を含む、方法。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の方法において、

前記固定された背景の電流の値は、0.0 nA から 10 nA までにある、方法。

【請求項 21】

請求項 19 に記載の方法において、

前記感度の値は、測定された毛細血管のブドウ糖の値で前記正味の分析物のセンサーの出力の値を割ることによって決定される、方法。

【請求項 22】

請求項 19 に記載の方法において、

前記予め定義された閾値は、90 mg / dl である、方法。

【請求項 23】

請求項 19 に記載の方法において、

前記低減する因子を適用することは、前記見積もられたブドウ糖の値へおおよそ 15 % 又はより少ないものの低減する因子を適用することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の実施形態は、医療のデバイスの分野に、及び、より具体的には、バイオセンサー用の背景の電流の整理 (arrangement) に、関係する。

【背景技術】

【0002】

電流測定の酵素センサーにおいて、背景の電流は、測定されるものであるところの分析物の欠如においてさえも存在するものである少ない量の電流を指す。この値は、酵素無しに特別に構築されるものであるセンサーにおいて測定されることがあると共に、このようにブドウ糖又は乳酸塩若しくはエステルのような分析物に対する応答の不可能なものである。このようなセンサー (酵素を欠くもの) が、動物に又はヒトに移植されてしまっているとき、模範的な背景の電流は、典型的には約 0.5 と 2 nA (ナノアンペア) との間にあってきたものである。

【0003】

加えて、低血糖の範囲におけるブドウ糖のバイオセンサーの確度は、臨床的な見地から、かなり重要なものである。例えば、真の毛細血管の血液のブドウ糖が、本当に 65 mg / dl (低い) であると共にセンサーが、80 mg / dl を見積もるとすれば、これは、深刻な誤りである、即ち、真の低血糖症が、センサーの過大評価のせいで見落とされた。低血糖症の誤診は、昏睡、発作、自動車事故、などに至り得るであろう。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0004】

10

20

30

40

50

分析物のセンサーの初期の背景の電流の値を決定すること；  
 該分析物のセンサーについて、使用の際に、該初期の背景の電流の値を使用することで、初期の分析物のセンサーの出力の値を決定すること；  
 調節された背景の電流の値を形成するために、該決定された初期の分析物のセンサーの出力の値に基づいた因子だけ該初期の背景の電流の値を調節すること；及び  
 該調節された背景の電流の値を使用することで、調節された分析物のセンサーの出力の値を形成すること  
 ：を含む、方法。

【0005】

装置であって、  
 該装置が、プログラミングの命令が実行されるとき、  
 分析物のセンサーの初期の背景の電流の値を決定する、  
 該分析物のセンサーについて使用の際に該初期の背景の電流の値を使用することで初期の分析物のセンサーの出力の値を決定する、  
 調節された背景の電流の値を形成するために該決定された初期の分析物のセンサーの出力の値に基づいた因子だけ該初期の背景の電流の値を調節する、及び  
 該調節された背景の電流の値を使用することで、調節された分析物のセンサーの出力の値を形成すること  
 を可能とするために設計された複数のプログラミングの命令を記憶しておいてある記憶媒体；並びに  
 該複数のプログラミングの命令を実行するための該記憶媒体へ結合させられた処理装置  
 ：を含む、装置。

10

20

【0006】

第一の正味の分析物のセンサーの出力の値を形成するために、第一の分析物のセンサーの出力の値から分析物のセンサーの第一の背景の電流の値を減ずること；  
 個体の毛細血管のブドウ糖の値を得ること；  
 感度の値を形成するために、該毛細血管のブドウ糖の値で該第一の正味の分析物のセンサーの出力の値を割ること；  
 該分析物のセンサーの第二の背景の電流の値を決定すること；  
 該分析物のセンサーについて該第二の背景の電流の値を使用することで第二の分析物のセンサーの出力の値を決定すること；  
 第三の背景の電流の値を形成するために、該決定された第二の分析物のセンサーの出力の値に基づいた因子だけ該第二の背景の電流の値を調節すること；  
 第二の正味の分析物のセンサーの出力の値を形成するために、該第二の分析物のセンサーの出力の値から該第三の背景の電流の値を減ずること；及び  
 見積もられたブドウ糖の値を形成するために、該感度の値で該第二の正味の分析物のセンサーの出力の値を割ること  
 ：を含む、方法。

30

【0007】

分析物のセンサーを使用することで試料の分析物の値を得るための方法であって、  
 該分析物のセンサーに使用されるための固定された背景の電流の値を決定すること；  
 初期の分析物のセンサーの電流の値を形成するために、該試料と接触した状態に該分析物のセンサーをもってくこと；  
 正味の分析物のセンサーの電流の値を形成するために、該初期の分析物のセンサーの電流の値から該固定された背景の電流の値を減ずること；  
 見積もられたブドウ糖の値を形成するために、該分析物のセンサーの感度の値で該正味の分析物のセンサーの電流の値を割ること；並びに  
 該見積もられたブドウ糖の値が予め定義された閾値より上にあるとすれば、該見積もられたブドウ糖の値を表示すること、並びに、該見積もられたブドウ糖の値が、該予め定義された閾値に又はより下にあるとすれば、調節されたブドウ糖の値を形成するために、低

40

50

減する因子を適用すること、及び、そして該調節されたブドウ糖の値を表示すること  
：を含む、方法。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明の実施形態は、付随する図面と連結した、後に続く詳細な記述によって容易に理解されられると思われる。当該発明の実施形態は、付随する図面において、限定のつもりではなく、且つ、例のつもりで、図解される。

【0009】

図1は、40 - 400 mg / dl のブドウ糖の範囲において動作するセンサーについて異なる背景の電流の値を使用することの結果及び本発明の様々な実施形態に従った各々のクラーク誤差グリッド解析 (Clarke Error Grid Analysis) 領域についてのデータ対の対応する百分率を例示する表である；

10

図2は、低血糖のブドウ糖の範囲 (70 mg / dl 及びそれより下) において動作するセンサーについて異なる背景の電流の値を使用することの結果及び本発明の様々な実施形態に従った各々のクラーク誤差グリッド解析領域のデータ対の対応する百分率を例示する表である；

図3は、本発明の様々な実施形態に従った、75 mg / dl 及びそれより下のブドウ糖の範囲において動作するセンサーについての1.5 nAの背景の電流並びに75 mg / dl を超えるブドウ糖の値についての0.8 nAの背景の電流から結果として生じるデータの誤差グリッドプロットである；

20

図4は、可変の背景の電流の方法 (左のパネル)、0.8 nAの固定された背景の電流の方法 (中央のパネル)、及び1.5 nAの固定された背景の電流 (右のパネル) を使用する、クラーク誤差グリッド解析領域の結果及び平均の絶対値の相対的な差異 (Mean Absolute Relative Difference) (MARD) のデータを例示する表である；

図5は、70 mg / dl の現実のブドウ糖の値及び68 mg / dl の見積もられたブドウ糖の値を示す、センサーの出力対2.0 nAのセンサーの背景の電流についてのブドウ糖の値の模範的なデータのプロットを例示する；

図6は、クラーク誤差グリッドについての図5のデータのプロットを例示する；

図7は、70 mg / dl の現実のブドウ糖の値及び80 mg / dl の見積もられたブドウ糖の値を示す、センサーの出力対0.0 nAのセンサーの背景の電流についてのブドウ糖の値の模範的なデータのプロットを例示する；並びに

30

図8は、クラーク誤差グリッドについての図7のデータのプロットを例示する。

【0010】

後に続く詳細な記述において、これの一部を形成するものである付随する図面への参照がなされると共に、それらにおいて、当該発明が実践されることがあるところの例示の実施形態のつもりで示される。他の実施形態が、利用されることがあると共に本発明の範囲から逸脱することなく構造的な又は論理的な変化がなされることがあることは、理解されるところのものである。従って、後に続く詳細な記述は、限定する意味にとられるものではないと共に、本発明に従った実施形態の範囲は、添付された請求項及びそれらの均等物によって定義される。

40

【0011】

様々な動作が、本発明の実施形態を理解する際に助けになるものであることがある様式で、順番に多数の個別的な動作として記載されることがある；しかしながら、記載の順序は、これらの動作が順序依存性のものであることを暗示するものと解釈されるべきではない。

【0012】

その記述は、上 / 下、後 / 前、及び上部 / 下部のような遠近法に基づいた記載を使用することがある。このような記載は、単に議論を容易にするために使用されると共に、本発明の実施形態の適用を制限することが意図されたものではない。

50

## 【0013】

本発明の目的のために、“A/B”の形態における句は、A又はBを意味する。本発明の目的のために、“A及び/又はB”の形態における句は、“(A)、(B)、又は(A及びB)”を意味する。本発明の目的のために、“A、B、及びCの少なくとも一つ”の形態における句は、“(A)、(B)、(C)、(A及びB)、(A及びC)、(B及びC)、又は(A、B及びC)”を意味する。本発明の目的のために、“(A)B”の形態における句は、“(B)又は(AB)”を意味する、すなわち、Aは、自由選択の要素である。

## 【0014】

その記述は、句“(ある一つの)実施形態における”又は“(ある複数の)実施形態における”を使用することがあるが、それは、各々、同じ又は異なる実施形態の一つのもの又はより多くのものを指す。さらには、本発明の実施形態に関して使用されたような、用語“を包含する”、“を含む”、“を有する”、及び同様のものは、同義のものである。

10

## 【0015】

本発明の実施形態においては、特に低血糖の範囲に、存在した現実の(測定された)背景の電流より上の背景の電流の設定値を上昇させること(即ち、背景の電流を過大評価すること)によって、センサーの確度が、改善すると共にセンサーによるブドウ糖の値の過大評価の変化を減少させることは、提供されることである。

## 【0016】

本発明の実施形態に従った方法は、特に低血糖の範囲において、臨床的に好ましいものであることがあるものであるブドウ糖の値のある程度の過小評価に至る。具体的には、これは、真に低血糖の範囲にあるものであるブドウ糖の値の過大評価の発生率を低減することがある。このように、ある実施形態においては、偽の負の(不正確に低血糖の)値の数における低減が、提供されることがある。低血糖の範囲においては、その差異は、背景の電流の変化の程度が小さいものであるときでさえ、重要なものであると共に臨床的に顕著なものであることがある。

20

## 【0017】

本発明のある実施形態においては、実時間における動作するアルゴリズムは、異なるブドウ糖の範囲について異なる背景の電流の値を利用することがある。

## 【0018】

ある模範的な実施形態においては、例えば、おおよそ $1.3 - 1.7 \text{ nA}$ の背景の電流の値は、低血糖の範囲(例えば、 $90 \text{ mg/dl}$ 及びそれより下、又は、 $70 \text{ mg/dl}$ 及びそれより下)について良好に適したものであることがあると共に、例えば、おおよそ $0.6 - 1.0 \text{ nA}$ の値は、残留する範囲( $70 \text{ mg/dl}$ より上、又は $90 \text{ mg/dl}$ より上)について良好に適したものであることがある。ある実施形態においては、他の閾値が、同様にして使用されることがある。

30

## 【0019】

上述した背景の電流の値が、一つの又はより多くの特定のセンサーについて良好に作動することがある一方で、他の異なるセンサーについては、異なる値を使用することが、必要なことであることがある。言い換えれば、本発明のある実施形態においては、より多くの妨害する薬剤が作用電極に到達することを可能にするものであるセンサーについて、背景の電流は、全てのブドウ糖の水準で、より高いものであることがある - しかし、本発明の実施形態は、なおも適用可能なものである。すなわち、より低いブドウ糖の値についての、より高い背景の電流の使用は、より低いブドウ糖の範囲における値を過大評価することの尤度を低減することによる臨床的な改善に至る。

40

## 【0020】

このように、ある実施形態においては、提供されるものは、分析物のセンサーの初期の背景の電流の値を決定すること;分析物のセンサーについて、使用の際に、初期の背景の電流の値を使用することで初期の分析物のセンサーの出力の値を決定すること;調節された背景の電流の値を形成するために、決定された初期の分析物のセンサーの出力の値に基

50

づいたある因子だけ初期の背景の電流の値を調節すること；及び、調節された背景の電流の値を使用することで、調節された分析物のセンサーの出力の値を形成することを含む方法である。

【0021】

本発明のある実施形態においては、ある因子は、乗法の因子、例えば、3と比べてより少ないもの、又は2と比べてより少ないもの、絶対値のノ数の値の増加若しくは減少（例えば、 $-3\text{ mg/dl}$ ）であることがあるか、又は、それは、所定のスケールの値に沿った増加若しくは減少であることがある。

【0022】

ある実施形態においては、0、0.8、1.5、2.2、3.0 nA、などのような、一連の背景の電流の値が、予め定義されることがある。測定されたノ存在する背景の電流に関して決定が、本発明のある実施形態に従って、なされるとき、見積もられたブドウ糖の値の最終的な決定に利用された背景の電流は、予め定義されたりストにおける次の最も高い背景の電流の値であることがある。ある代替の実施形態においては、次の最も高い（又は、望まれたような、第二の最も高い、など）背景の電流の値が、初期の見積もられたブドウ糖の値が、 $70\text{ mg/dl}$ 又は $90\text{ mg/dl}$ のような、所定の閾値に比べてより少ないものであるときにのみ、測定された値について代用されることがある。

10

【0023】

ある実施形態においては、見積もられたブドウ糖の値が、予め定義された範囲にあるか又は予め定義された値より下であるとき、測定された背景の電流は、特定の初期の見積もられたブドウ糖の値に依存することで、ある一定の百分率又はある一定の値のナノアンペアだけ調節されることがある。ある実施形態においては、背景の電流における調節は、ブドウ糖の水準が所定の量の時間にわたって下降しつづけてきているところの平均の速度に逆比例のものであることがある。例えば、過ぎた10分にわたって、個体の見積もられたブドウ糖の値が、 $1\text{ mg/dl/分}$ で下降しつづけてきているとすれば、そのとき、背景の電流は、例えば、測定された0.1 nA毎分だけ調節されることがある。このように、 $1\text{ mg/dl/分}$ のブドウ糖の下落の平均の速度を有する10分の期間にわたって、1.0 nAの測定された背景の電流は、2.0 nAの調節された背景の電流の値を形成するために変更されることがある。これは、単純に、その概念の例であると共に、このように特定の速度、閾値、及びノ又は変更は、本発明の実施形態の教示に従って、望まれたように調節されるか又は設定されることがある。

20

30

【0024】

ある単純化された実施形態においては、固定された背景の電流は、使用されることがあると共に、決定された結果として生じる初期のブドウ糖の値は、（低減する因子のような）ある因子だけ調節されることがある。このような因子は、初期の値のある百分率又は固定された量だけ初期のブドウ糖の値において増加又は減少であることがある。別の実施形態においては、その因子は、初期のブドウ糖の値に依存することで、変化することがある。例えば、初期のブドウ糖の値は、 $90\text{ mg/dl}$ より下にあるとすれば、その値は、値を低減することによって、例えば、5% - 10%若しくはおおよそ15%若しくは10%と比べてより少ないものだけ、又は、例えば、 $5\text{ mg/dl}$ の固定された量だけ、調節されることがある。加えて、ある実施形態においては、初期のブドウ糖の値が、 $90\text{ mg/dl}$ より上にあるとすれば、その値は、調節されないことがある。5%の低減する因子は、例えば、ブドウ糖の値が、 $80\text{ mg/dl}$ の初期のブドウ糖の値が、その因子を適用した後に $76\text{ mg/dl}$ の調節されたブドウ糖の値を提供するであろうと思われるように、5%だけ低減されることを意味する。このような実施形態は、低血糖症における又はそれに近づく値が、真の低血糖の健康状態が見逃されないことを保証することを試みるための低血糖の読み取り（hypoglycemic reading）に向かって調節されることを保証する。本発明の実施形態は、感度における結果として生じる減少を引き起こす及びノ又は低血糖症についての偽の警報の数を増加させることがある；しかしながら、真の低血糖の健康状態が見逃されないことを保証するという利益は、感度の潜在的な喪失及びノ又は偽の警報に

40

50

おける増加についての関心事よりも値打ちがある。

【0025】

このように、ある実施形態においては、提供されるものは、分析物のセンサーに使用されるための固定された背景の電流の値を決定すること；初期の分析物のセンサーの電流の値を形成するために試料と接触した状態に分析物のセンサーをもってくること；正味の分析物のセンサーの電流の値を形成するために初期の分析物のセンサーの電流の値から固定された背景の電流の値を減ずること；見積もられたブドウ糖の値を形成するために分析物のセンサーの感度の値で正味の分析物のセンサーの電流の値を割ること；並びに、見積もられたブドウ糖の値が、予め定義された閾値より上にあるとすれば、見積もられたブドウ糖の値を表示すること、並びに、見積もられたブドウ糖の値が、予め定義された閾値に又はそれより下にあるとすれば、調節されたブドウ糖の値を形成するために、低減する因子を適用すること、及び、そして、調節されたブドウ糖の値を表示することを含む、分析物のセンサーを使用することで試料の分析物の値を得るための方法である。

10

【0026】

一点の較正を使用するある実施形態においては、背景の電流は、(nAの単位で)センサーの出力から減ぜられることがある。そして、その値(正味のセンサーの出力)は、較正の時間に取り込まれた毛細血管のブドウ糖の水準で割られることがあると共に、感度の値を生み出す。ある実施形態においては、センサーの読み取りに基づいたブドウ糖の濃度の計算(見積もり)のために、後に続く計算が、なされることがある：背景の電流は、合計のセンサーの出力から減ぜられると共に、そして、その値は、感度で割られると共に、見積もられたブドウ糖の値を生み出す。このように、背景の電流を調節することは、明らかに、センサーの確立された感度に影響力を有すると共に、このように、見積もられたブドウ糖の値に影響力を有する。

20

【0027】

本発明の実施形態においては、多点系(multi-point system)の較正が、一点系(one-point system)の代わりに、使用されることがある。多点系において、現行の一点のセンサーの値(見積もられたブドウ糖の値)及び毛細血管の血液のブドウ糖が、使用されることがあると共に、加えて、時間で重みが付けられた一連の先のセンサーの値及び毛細血管の血液のブドウ糖の値が、使用されることがある。例えば、多点系において、現在の値には、80%の重み付けが提供されることがあると共に、全ての先の値には、(最も少ない重みを有する時間内のより多く離れた値と共に)20%の合計の重みが提供されることがある。このような様式で、(多数の日にわたる)先の較正の値のいくつか又は全てが、多点の較正系において使用されることがある。

30

【0028】

このように、ある実施形態においては、提供されるものが、第一の正味の分析物のセンサーの出力の値を形成するために第一の分析物のセンサーの出力の値から分析物のセンサーの第一の背景の電流の値を減ずること；個体の毛細血管のブドウ糖の水準を得ること；感度の値を形成するために毛細血管のブドウ糖の水準で第一の正味の分析物のセンサーの出力の値を割ること；分析物のセンサーの第二の背景の電流の値を決定すること；分析物のセンサーについて第二の背景の電流の値を使用することで第二の分析物のセンサーの出力の値を決定すること；第三の背景の電流の値を形成するために、決定された第二の分析物のセンサーの出力の値に基づいた因子だけ第二の背景の電流の値を調節すること；第二の正味の分析物のセンサーの出力の値を形成するために第二の分析物のセンサーの出力の値から第三の背景の電流の値を減ずること；及び、見積もられたブドウ糖の値を形成するために感度の値で第二の正味の分析物のセンサーの出力の値を割ることを含む方法である。

40

【0029】

加えて、本発明の実施形態は、所望の方法及び計算を実行するための様々な処理する及び/又は算出するデバイスを使用することがある。加えて、本発明の様々な実施形態に従って導出されたデータは、多種多様なデバイスに表示されることがあると共に、多種多様

50

な方式で送信されることがある。このように、ある実施形態においては、提供されるものは、プログラミングの命令が実行される時、装置が、分析物のセンサーの初期の背景の電流の値を決定する、分析物のセンサーについて使用の際に初期の背景の電流の値を使用することで初期の分析物のセンサーの出力の値を決定する、調節された背景の電流の値を形成するために、決定された初期の分析物のセンサーの出力の値に基づいたある因子だけ初期の背景の電流の値を調節する、及び、調節された背景の電流の値を使用することで、調節された分析物のセンサーの出力の値を形成することを可能とするために設計された複数のプログラミングの命令をそれに記憶しておいてある記憶媒体；並びに、複数のプログラミングの命令を実行するための記憶媒体に結合させられた処理装置を含む装置である。

【0030】

本発明の実施形態に従って確度を最大化する際に援助するものである他のデータのアルゴリズムは、生物学的なフィルターを含む。具体的には、正常な生理学の理解は、ヒトの体におけるブドウ糖の濃度が上昇するか又は下降することがあるところの速度に限界があることを明らかにする。ブドウ糖の上昇の速度を支配するものである因子は、消化管からの炭水化物の吸収の速度及び肝臓が絶食の期間の間にグリコーゲンをブドウ糖へと転換することがあるところの速度を含む。ブドウ糖の下落の速度は、筋肉及び脂肪の細胞へのブドウ糖の摂取、効を奏するインシュリンの濃度、インシュリンの感度、及び身体的な努力の程度に依存する。あるものは、これらの生物学的な属性をモデル化することができると共にブドウ糖の濃度の真の偏位から（例、移動のせいによる）アーチファクトをこのように分離することがある計算をすることがある。

【0031】

本発明の実施形態に従った別の重要なデータ解析のアルゴリズムは、移動検出（dislodgement detection）のものである。具体的には、ワイヤーセンサーが、皮膚とモジュールの接着剤の不適當な接触の強さのせいで、部分的に又は十分に移動させられたものになることがある。あるものは、移動させられた又は部分的に移動させられたセンサーの典型的なパターンを認識する技術である。移動の誤差が、穏やかなものであるとすれば、データの表示は、一時的に中断させられることがある。誤差が、持続するとすれば、患者は、新しいセンサーを挿入することを尋ねられることがある。

【実施例1】

【0032】

本発明のある模範的な実施形態において、タイプ1の糖尿病をもった15人の被験者からのデータが、使用されるが、彼等又は彼女等の各々は、連続的な5日の間皮下に電流測定ワイヤーセンサーを身に付けた。皮下のセンサーを身に付けることに加えて、これらの被験者は、日当たり17回、指先穿刺の毛細血管の血液のブドウ糖を測定することによって、センサーの確度を評価した。この模範的な実施形態においては、確度は、後に続く背景の電流の値：0、0.8、1.5、及び2.2 nAを使用することで、評価された（図1を参照のこと）。いくつかの試験は、2.2 nAと比べてより高い背景の電流の値で行われた（データは示されない）が、しかし、それらの結果は、合理的な範囲の外側にあった平均の絶対値の相対的な差異（Mean Absolute Relative Difference）（MARD）の高い値に至った。

【0033】

本発明のある実施形態に従って、（40 - 400 mg/dlのブドウ糖の範囲について）異なる背景の電流の値を使用することの結果の表形式の概要は、クラーク誤差グリッド解析（Clarke Error Grid Analysis）（EGA）領域についてデータ対の百分率を示すものであるが、図1に表示される。改善を表すものである、背景の電流が上昇させられるとDの範囲の百分率にいくらかの改善（低減）があるということに留意すること。しかしながら、2.2 nAの背景の電流が、使用される時、MARDは、20%を超えた、若干向上させられたものになるが、しかし、なおもDの範囲の百分率における低減を備えたものである。

【0034】

10

20

30

40

50

加えて、同じ背景の電流の値は、本発明のある実施形態に従って、低血糖の範囲において、具体的にセンサーのデータの確度を検査するために、使用された。これらの確度のデータは、図2に示される。背景の電流が、0.8から1.5 nAまで上昇させられると、誤差グリッドのデータ及びMARDのデータの確度が、実質的に改善することに留意すること。Dの値の百分率が、0.0 nAの背景の電流での26.1%から2.2 nAの背景の電流での1.5%まで下がり、際立って下落することを具体的に留意すること。また、背景の電流が、0.0から1.5 nAまで上昇させられると、MARDが、改善すると共に、そして、背景の電流が、さらに2.2 nAまで上昇させられると、それが、再度増加することにも留意すること。

【0035】

本発明のある実施形態においては、低血糖の範囲において、使用するための適切な背景の電流の値が、おおよそ1.5 nAの値であることがある。この値は、優れた誤差グリッド解析及びまた優れたMARDに至る。

【0036】

前述のデータは、おおよそ1.5 nAの背景の電流を使用することが、低血糖の範囲において良好に作動することを証明する。しかしながら、本発明のある実施形態においては、全体的なブドウ糖の範囲の検査は、0.8 nAのような、異なる背景の電流が、利用されるとき、MARDが、最も良好な（最も低い）ものであることを示唆することがある。このように、本発明のある実施形態は、異なるブドウ糖の範囲についての異なる背景の電流の値の使用を提供する。

【0037】

本発明のある実施形態においては、データは、75 mg/dlのブドウ糖の範囲及びそれより下についての模範的な背景の電流として1.5 nA並びに全ての他の範囲について0.8 nAを使用することで、再解析された。図3の誤差グリッドのプロットは、このような整理を使用することで、発生させられた。

【0038】

75 mg/dlのブドウ糖の水準より下の領域において、少数の値のみが、上側のDの範囲にあると共に、それらの値は、Dの領域とAの領域との間の境界に近いものである。

【0039】

本発明の実施形態に従って、図4は、可変な背景の電流の方法（左のパネル）、0.8 nAの固定された背景の電流（中央のパネル）、及び、1.5 nAの固定された背景の電流（右のパネル）を使用することで、誤差グリッド領域及びMARDのデータの結果を提供する。

【0040】

図4に示されたような本発明の実施形態においては、可変な背景の電流の方法は、最も大きい全体的な確度を生み出す。例えば、このような方法は、使用されることがあるものである二つの他の選択された背景の電流の間における固定された背景の電流を使用することで、ブドウ糖の値の近似又は見積もりを確立することを含むことがある、-例、図4の例においては、（0.8と1.5 nAとの間の）1 nAの背景の電流は、ある見積もりに達するために使用された。そして、例えば、ある実施形態において、1.5 nAのような背景の電流は、75 mg/dl又はより少ないものの初期のブドウ糖の見積もりでの事例に、及び、0.8 nAのような背景の電流は、75 mg/dlを超える初期のブドウ糖の見積もりでの事例について、使用されることがある。そして、実施形態においては、各々の見積もられた値が、新しい背景の電流の値を使用することで、再計算されることがあると共に、確度が、測定されることがある。

【0041】

可変な背景の電流の方法を使用することで、A+Bの値の百分率は、最も高いもの（97.8%）である、Dの値の百分率は、最も低いもの（1.0%）である、及び、MARDは、最も低いもの（17.26%）である。低血糖の範囲においては、可変な背景の電流の方法についてのデータは、背景の電流が0.8 nAに固定された場合のデータに比べ

10

20

30

40

50

てより良好なものである。

【0042】

異なるブドウ糖の範囲に異なる背景の電流の値を適用するために、実時間においてさえも、(1 n Aのような)暫定的な背景の電流の水準が、(使用者には示されないものである)暫定的な初期のブドウ糖の見積もりに達するために、使用されることがある。例えば、この初期の見積もりは、例えば、200 mg / dl であることがある。これは、その点でアルゴリズムが、例えば0.8 n Aの背景の電流を使用することで、最終的な見積もりを計算するところの範囲を識別する。暫定的な見積もりが、(例えば、65 - 80 mg / dlの範囲におけるどこかの判定基準より下の)低血糖の範囲における値を生み出すとすれば、そのとき、例えば、1.5 n Aの背景の電流の値は、使用者に示されるものである最終的な見積もりを計算するために、代わりに使用されることがある。

10

【0043】

本発明の実施形態においては、背景の電流を上昇させることは、低血糖の範囲における過大評価(それと比べてより高いブドウ糖の値を見積もることが報告されるはずである)の低減に至ることがある。後に続く図は、模範的な結果を例示する。

【0044】

図5に示されたもの(現実のブドウ糖 = 70 mg / dl 及び見積もられたブドウ糖 = 68 mg / dl)のような本発明の実施形態においては、データ対が、図6の誤差グリッドのプロットに示されたように、誤差グリッド領域Aに該当する。

【0045】

図7に示されたような本発明の実施形態においては、背景の電流が、0.0 n Aであるとき、較正スキームが、例示される。データ対(70 mg / dlの現実のブドウ糖, 80 mg / dlの見積もられたブドウ糖)は、今、上側のDの領域に該当する。図8の誤差グリッドのプロットは、見積もられたブドウ糖の値が、Dの領域に該当することを示す。

20

【0046】

ある一定の実施形態が、好適な実施形態の記載の目的でここに例示されてきたと共に記載されてきたものであるとはいえ、同じ目的を達成するために算定された幅広い種類の代替の及び/又は均等な実施形態又は実施が、本発明の範囲から逸脱することなく示された及び記載された実施形態に代用されることがあることは、当業者によって認識されると思われることである。当業者は、本発明に従った実施形態が、非常に幅広い種類の方式で実施されることがあることを、容易に認識すると思われる。この出願は、ここで議論された実施形態のいずれの適合又は変形をもカバーすることが、意図されたものである。従って、本発明に従った実施形態が、請求項及びそれらの均等物によってのみ限定されることは、はっきりと意図されたことである。

30

【0047】

本出願は、“Method and Apparatus for Background Current Arrangements for a Biosensor”と題された、2006年11月14日に出願された、米国特許出願第11/559,521号、及び、“Method and Apparatus for Variable Background Current Arrangement for Biosensor”と題された、2005年11月22日に出願された、仮出願第60/739,147号に対する優先権を主張するが、それらの全体の開示は、これにより、それらの全体における参照によって組み込まれる。

40

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】図1は、40 - 400 mg / dlのブドウ糖の範囲において動作するセンサーについて異なる背景の電流の値を使用することの結果及び本発明の様々な実施形態に従った各々のクラーク誤差グリッド解析(Clark Error Grid Analysis)領域についてのデータ対の対応する百分率を例示する表である。

【図2】図2は、低血糖のブドウ糖の範囲(70 mg / dl 及びそれより下)において動

50

作するセンサーについて異なる背景の電流の値を使用することの結果及び本発明の様々な実施形態に従った各々のクラーク誤差グリッド解析領域のデータ対の対応する百分率を例示する表である。

【図3】図3は、本発明の様々な実施形態に従った、75 mg / dl 及びそれより下のブドウ糖の範囲において動作するセンサーについての1.5 nAの背景の電流並びに75 mg / dl を超えるブドウ糖の値についての0.8 nAの背景の電流から結果として生じるデータの誤差グリッドプロットである。

【図4】図4は、可変の背景の電流の方法（左のパネル）、0.8 nAの固定された背景の電流の方法（中央のパネル）、及び1.5 nAの固定された背景の電流（右のパネル）を使用する、クラーク誤差グリッド解析領域の結果及び平均の絶対値の相対的な差異（Mean Absolute Relative Difference）（MARD）のデータを例示する表である。

10

【図5】図5は、70 mg / dl の現実のブドウ糖の値及び68 mg / dl の見積もられたブドウ糖の値を示す、センサーの出力対2.0 nAのセンサーの背景の電流についてのブドウ糖の値の模範的なデータのプロットを例示する。

【図6】図6は、クラーク誤差グリッドについての図5のデータのプロットを例示する。

【図7】図7は、70 mg / dl の現実のブドウ糖の値及び80 mg / dl の見積もられたブドウ糖の値を示す、センサーの出力対0.0 nAのセンサーの背景の電流についてのブドウ糖の値の模範的なデータのプロットを例示する。

【図8】図8は、クラーク誤差グリッドについての図7のデータのプロットを例示する。

20

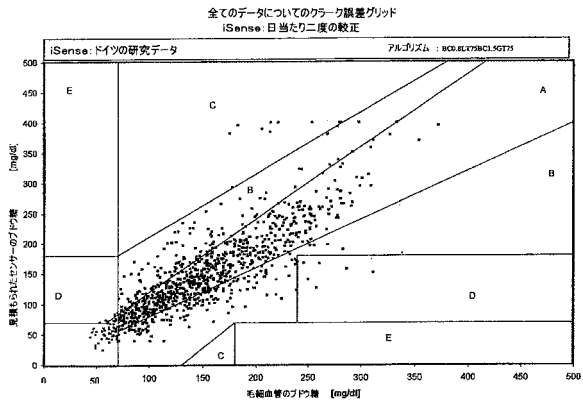
【図1】

全体のブドウ糖の範囲								コメント	
#	背景の電流 (nA)	A	B	A+B	C	D	E		MARD
1	0	69.3%	27.1%	96.3%	0.7%	3.0%	0.0%	17.7%	図3の設定値は、良好なMARD及び良好なEGAに等しい。第四の設定値は、より高いMARDを有する。
2	0.8	69.1%	27.9%	96.9%	1.0%	2.1%	0.0%	17.5%	
3	1.5	68.3%	29.1%	97.4%	1.2%	1.4%	0.0%	18.3%	
4	2.2	64.8%	33.2%	98.0%	1.1%	0.9%	0.0%	20.4%	

【図2】

低血糖の範囲								コメント	
#	背景の電流 (nA)	A	B	A+B	C	D	E		MARD
1	0	60.9%	13.0%	73.9%	0.0%	26.1%	0.0%	29%	第三の設定値は、優れたEGA及び優れたMARDを有する。第三及び第四の設定値は、より低いMARDの範囲に留意すること。
2	0.8	70.9%	12.8%	83.7%	0.0%	16.3%	0.0%	22%	
3	1.5	83.5%	10.1%	93.7%	0.0%	6.3%	0.0%	20%	
4	2.2	84.6%	13.8%	98.5%	0.0%	1.5%	0.0%	26%	

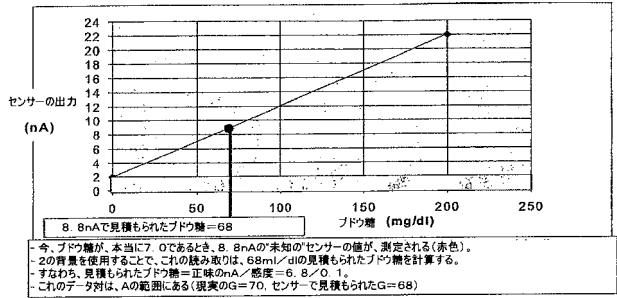
【図3】



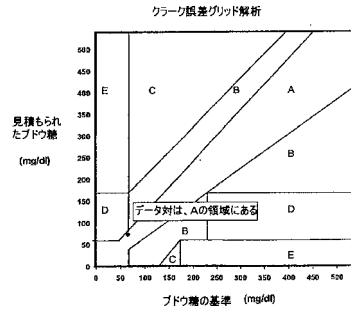
【 図 4 】

可変の背景の電流			0.8に固定された背景の電流			1.5に固定された背景の電流					
MARD	0-75	計数 百分率	MARD	0-75	計数 百分率	MARD	0-75	計数 百分率			
19.60	A	66	83.54%	21.90	A	61	73.93%	19.60	A	66	83.54%
	B	9	11.33%		B	11	13.27%		B	9	11.33%
	A+B	75	94.87%		A+B	72	87.20%		A+B	75	94.87%
	C	0	0.00%		C	0	0.00%		C	0	0.00%
	D	0	0.00%		D	0	0.00%		D	0	0.00%
合計	79	100.00%	合計	82	100.00%	合計	79	100.00%			
17.90	A	151	86.95%	17.90	A	151	86.95%	19.52	A	151	86.95%
	B	14	8.12%		B	14	8.12%		B	14	8.12%
	A+B	165	100.00%		A+B	165	100.00%		A+B	165	100.00%
	C	0	0.00%		C	0	0.00%		C	0	0.00%
	D	0	0.00%		D	0	0.00%		D	0	0.00%
合計	165	100.00%	合計	165	100.00%	合計	165	100.00%			
17.00	A	224	88.74%	17.00	A	224	88.74%	17.40	A	199	77.62%
	B	28	11.26%		B	29	11.27%		B	27	10.38%
	A+B	252	98.00%		A+B	253	98.01%		A+B	226	88.00%
	C	0	0.00%		C	0	0.00%		C	0	0.00%
	D	0	0.00%		D	0	0.00%		D	0	0.00%
合計	252	100.00%	合計	253	100.00%	合計	254	100.00%			
14.20	A	89	74.79%	14.20	A	89	74.79%	15.27	A	73	73.53%
	B	31	25.21%		B	31	25.21%		B	18	17.85%
	A+B	120	100.00%		A+B	120	100.00%		A+B	91	91.38%
	C	0	0.00%		C	0	0.00%		C	0	0.00%
	D	0	0.00%		D	0	0.00%		D	0	0.00%
合計	120	100.00%	合計	120	100.00%	合計	109	100.00%			
14.20	A	9	80.00%	14.20	A	9	80.00%	17.18	A	3	30.00%
	B	2	16.67%		B	2	16.67%		B	4	40.00%
	A+B	11	100.00%		A+B	11	100.00%		A+B	7	70.00%
	C	0	0.00%		C	0	0.00%		C	0	0.00%
	D	0	0.00%		D	0	0.00%		D	0	0.00%
合計	11	100.00%	合計	11	100.00%	合計	10	100.00%			
17.28	A	858	70.76%	17.49	A	684	69.32%	18.33	A	608	68.52%
	B	277	22.84%		B	283	27.85%		B	228	25.92%
	A+B	1135	93.60%		A+B	967	96.17%		A+B	836	94.44%
	C	19	1.56%		C	21	2.09%		C	11	1.24%
	D	0	0.00%		D	0	0.00%		D	0	0.00%
合計	1244	100.00%	合計	1261	100.00%	合計	897	100.00%			

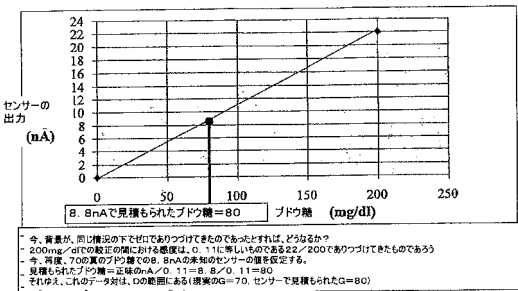
【 図 5 】



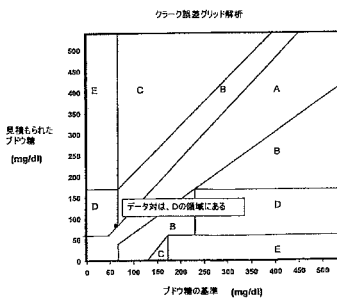
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



---

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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW