

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第2区分
 【発行日】令和6年4月3日(2024.4.3)

【公開番号】特開2022-189937(P2022-189937A)
 【公開日】令和4年12月22日(2022.12.22)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-236
 【出願番号】特願2022-171298(P2022-171298)
 【国際特許分類】
 A 6 1 B 5/1468(2006.01)
 【FI】
 A 6 1 B 5/1468

10

【誤訳訂正書】
 【提出日】令和6年3月25日(2024.3.25)

【誤訳訂正1】
 【訂正対象書類名】特許請求の範囲
 【訂正対象項目名】全文
 【訂正方法】変更
 【訂正の内容】

20

【特許請求の範囲】

【請求項1】

プロセッサによって実行される、インビボ連続検体監視システムにおける故障タイプを判別するための方法であって、

検体モニタから信号を受信することと、

臨床状況データを受信することであって、前記臨床状況データは、患者の活動レベル、活動時刻、前記患者の身体に関するデータのうち、少なくとも1つを含む、受信することと、

前記臨床状況データを、パラメータの予め定義された値を含む臨床状況基準に対して評価して、前記患者の状況に関するデータに対応し、少なくとも前記患者の活動状況を示す臨床状況情報を決定することと、

30

前記検体モニタからの前記受信された信号及び前記臨床状況情報の両方に基づいて、前記故障タイプを判別することと、

少なくとも前記判別された故障タイプに基づいて、応答処理を実施することと、を含む、前記方法。

【請求項2】

前記判別することが、前記受信された信号および前記臨床状況情報に基づいて、前記故障タイプを、センサ環境故障として、またはシステムエラーおよび/またはアーチファクト故障として、分類することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記判別することが、前記故障タイプをセンサ環境故障として分類することを含み、前記故障タイプを圧迫故障または初期創傷応答故障として下位分類することをさらに含む、請求項2に記載の方法。

40

【請求項4】

前記判別することが、前記受信された信号または前記受信された臨床状況データが、所定の基準に整合するか、またはそれを満たすかを決定することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記判別することが、時間ベースの技術、周波数ベースの技術、ウェーブレットベースの技術のうち少なくとも1つを使用して前記信号を分析することを含む、請求項1に記載の

50

方法。

【請求項 6】

前記受信される臨床状況データは、年齢、身体測定データ、患者に現在作用している薬物、基準と比較した温度、前記患者の故障履歴、前記患者の活動レベル、前記患者の運動レベル、患者のグルコースモニタとの対話レベル、グルコース信号値のパターン、臨床的グルコース値及びその微分係数、ある期間にわたる患者のグルコースレベルの範囲、患者のグルコースレベルがある範囲に維持されている持続時間、患者のグルコース状態、血糖緊急指数 (glycemic urgency index)、時刻、または圧力からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

さらなる信号を受信することをさらに含み、前記さらなる信号は、センサ温度信号、インピーダンス信号、酸素信号、圧力信号、またはバックグラウンド信号である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記応答処理は、使用者に表示を提供することを含み、前記表示は、警告、警報、アラーム、信頼度指標、値の範囲、予測値、またはブランクスクリーンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記応答処理を実施することは、前記受信された信号のフィルタリングのレベルを調節することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記応答処理を実施することは、前記受信された信号に基づいて、未来の信号値の予測を実施することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記応答処理を実施することは、第 1 の治療モードから第 2 の治療モードへ切り替えることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本実施形態は、連続検体監視に関し、具体的には、連続検体監視システム内の故障判別及び応答処理に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病は、膵臓が十分なインスリンを作ることができない (I 型またはインスリン依存型) 障害、及び / またはインスリンが有効でない (II 型またはインスリン非依存型) 障害である。糖尿病状態では、患者または使用者は、高血糖を患い、これは、例えば、腎不全、皮膚潰瘍、または眼の硝子体内への出血などの微小血管の劣化と関連付けられる数々の生理的異常を引き起こし得る。低血糖反応 (低血糖) は、インスリンの不慮の過剰摂取によってか、または過度の運動もしくは不十分な食物摂取を伴うインスリンもしくはグルコース低下剤の正常な服用後に誘発され得る。

【0003】

従来、糖尿病を有する人は、自己監視血中グルコース (SMBG) モニタを携帯し、これは、典型的には指に針を刺す不快な方法を必要とする。快適性及び便宜性の欠如のため、糖尿病を有する人は通常、自身のグルコースレベルを 1 日に 2 ~ 4 回しか測定しない。残念ながら、かかる時間間隔は離れ過ぎているため、糖尿病を有する人が、高血糖または

10

20

30

40

50

低血糖状況を発見することが手遅れになる可能性が高く、時として危険な副作用を招き得る。糖尿病を有する人が、時間内に危険な状況に気付いてそれに対抗する可能性が低いばかりでなく、従来の方に基づいて、自身の血中グルコース値が上昇している（より高い）か、または低下している（より低い）かを知らない可能性もある。したがって、糖尿病患者は、知識に基づいたインスリン療法の決定を行うことを禁じられる場合がある。

【0004】

一部の糖尿病患者が自身の血中グルコースを監視するために使用する別のデバイスは、連続検体センサ、例えば、連続グルコースモニタ（CGM）である。CGMは、典型的には、侵襲的、低侵襲的、又は非侵襲的に設置されたセンサを含む。センサは、体内の所与の検体、例えば、グルコースなどの濃度を測定し、センサと関連付けられた電子機器によって発生する生信号を発生させる。生信号は、ディスプレイ上にレンダリングされる出力値へと変換される。生信号の変換から得られる出力値は、典型的には、mg/dLで表される血中グルコースなどの使用者に有意義な情報を提供する形式で、また使用者が分析を熟知しているようになる形式で表される。

10

【0005】

上記の考察は、信頼性の高い真の生信号が電子機器によって受信されることを前提としている。時として、故障またはエラーが生じる場合があり、信号はもはや信頼性の高い真のものではない。そのようなものを検出するための先行技術アプローチは、概して「フリーサイズ型」アプローチであり、それに対するシステムの応答も同様である。

【0006】

故障またはエラーは、いくつかの方法で引き起こされ得る。例えば、それらは、例えば、代謝応答などの宿主中の生理的活性と関連付けられる場合もあり、またはセンサのインピボ部分が宿主環境内に落ち着くのに伴い、該インピボ部分と関連付けられる場合もある。それらはまた、患者の制御範囲内の一次的な事象と関連付けられるか、またはデバイスの周囲の外部環境と関連付けられる場合もある。他のそのようなものも、同様に見られる。

20

【0007】

さらに、グルコースの監視の場合、グルコースレベル及びパターンは、患者によって、または患者内でさえも日によって変動するため、グルコースの大きな変動からノイズを見分けることは困難な場合がある。同様に、ある特定の時間における安定したグルコースを有する患者にとって最善の解決策は、例えば、低血糖症または高血糖症であるかまたはそれに近い同一または異なる患者にとっては最善の解決策ではない場合がある。

30

【発明の概要】

【0008】

本実施形態はいくつかの特徴を有し、それらのうちのいずれも、その所望の属性に単独で関与するものではない。以下の特許請求の範囲によって表される本実施形態の範囲を限定することなく、それらのより顕著な特徴をここに簡単に考察する。この考察を考慮し、また特に「発明を実施するための形態」と題される章を読めば、本実施形態の特徴が本明細書に説明される利点をいかに提供するかが理解されるであろう。

【0009】

本原理によるシステム及び方法は、臨床状況が、検体センサシステムと関連付けられるエラーまたは故障の検出及び/またはそれへの応答の際に重要であることを認識する。本原理によるシステム及び方法はさらに、特に故障動態が血糖動態に類似しているように思われ得るときに、臨床状況が、故障のタイプ及びその根本原因の判別に関係し、故障の判別の重要性を強調し、適切な応答処理を提供することを理解する。したがって、開示されるシステム及び方法はさらに、故障にどのように応答するかを決定する際に、患者の健康状態（condition）または状態（state）の状況を考慮する。このようにして、臨床状況は、センサデータの解釈の際に、ひいてはセンサデータの処理及び表示の際に臨床的な危険性（例えば、病状の激しさ）に関する知識の要素を付加する。

40

【0010】

50

第1の態様では、インビボ連続検体監視システムにおける故障タイプを判別するための方法であって、検体モニタから信号を受信することと、臨床状況データを受信することと、該臨床状況データを臨床状況基準に対して評価して、臨床状況情報を決定することと、該検体モニタからの該受信された信号及び該臨床状況情報の両方に基づいて、該故障タイプを判別することと、少なくとも該判別された故障タイプに基づいて、応答処理を実施することと、を含む、方法が提供される。

【0011】

第2の態様では、インビボ連続検体監視システムにおける故障タイプを判別するための方法であって、検体モニタから信号を受信することと、臨床状況データを受信することと、該臨床状況データを臨床状況基準に対して評価して、臨床状況情報を決定することと、該受信された信号のみに基づいて、該故障タイプを判別することと、該判別された故障タイプ及び該決定された臨床状況情報に基づいて、応答処理を実施することと、を含む、方法が提供される。

10

【0012】

第3の態様では、インビボ連続検体監視システムにおける故障にตอบสนองして応答処理を実施するための方法であって、検体モニタから信号を受信することと、臨床状況データを受信することと、該受信された臨床状況データを臨床状況基準に対して評価して、臨床状況情報を決定することと、少なくとも該受信された信号及び該決定された臨床状況情報に基づいて、応答処理を実施することと、を含む、方法が提供される。

【0013】

第4の態様では、インビボ連続検体監視システムにおける故障タイプを判別するための方法であって、検体モニタから信号を受信することと、臨床状況データを受信することと、該臨床状況データを臨床状況情報に変換することと、該検体モニタからの該受信された信号及び該臨床状況情報の両方に基づいて、該故障タイプを判別することと、少なくとも該判別された故障タイプに基づいて、応答処理を実施することと、を含む、方法が提供される。

20

【0014】

第5の態様では、インビボ連続検体監視システムにおける故障タイプを判別するための方法であって、検体モニタから信号を受信することと、該受信された信号を故障判別基準に対して評価して、故障情報を決定することと、臨床状況情報を決定することと、該故障情報及び該臨床状況情報の両方に基づいて、該故障タイプを判別することと、少なくとも該判別された故障タイプに基づいて、応答処理を実施することと、を含む、方法が提供される。

30

【0015】

上記の態様の実現形態は、以下のうちの1つ以上を含んでもよい。判別することは、受信された信号、臨床状況情報、またはそれらの両方に基づいて、故障を分類することを含んでもよい。判別することは、受信された信号、臨床状況情報、またはそれらの両方に基づいて、故障を分類することを含んでもよく、該故障を分類することは、該故障をセンサ環境故障としてまたはシステムエラー/アーチファクト故障として分類することを含む。判別することは、故障をセンサ環境故障として分類することを含んでもよく、該故障を圧迫故障または初期創傷応答故障として下位分類することをさらに含む。判別することは、受信された信号または受信されたデータが、所定の基準に整合するか、またはそれを満たすかを決定することを含んでもよい。判別することは、時間ベースの技術、周波数ベースの技術、またはウェーブレットベースの技術を使用して信号を分析することを含んでもよい。判別することは、生信号分析、残留化 (r e s i d u a l i z e d) 信号分析、パターン分析、及び/または低速対高速 (s l o w v e r s u s f a s t) サンプリングを含んでもよい。判別することは、受信された信号を複数のテンプレート上に投影することを含んでもよく、各テンプレートは、故障モードに対応する。判別することは、変動性分析またはファジー論理分析を含んでもよい。受信された臨床状況データは、年齢、身体測定データ、患者に現在作用している薬物、基準と比較した温度、患者の故障履歴、患者

40

50

の活動レベル、患者の運動レベル、患者のグルコースモニタとの対話レベル、グルコース信号値のパターン、臨床的グルコース値及びその微分係数、ある期間にわたる患者のグルコースレベルの範囲、患者のグルコースレベルがある範囲に維持されている持続時間、患者のグルコース状態、血糖緊急性指数 (glycemic urgency index)、時刻、または圧力からなる群から選択されてもよい。本方法は、信号を処理することをさらに含んでもよく、その場合、例えば、該処理することは、該信号からノイズを除去またはフィルタリングする。本方法は、例えば、センサ温度信号、インピーダンス信号、酸素信号、圧力信号、またはバックグラウンド信号などのさらなる信号を受信することをさらに含んでもよい。臨床状況情報は、検体モニタと関連付けられたセンサで測定される信号値を除く、患者に関するデータに対応してもよい。

10

【0016】

臨床状況基準は、患者に現在作用している薬物、温度、患者の故障履歴、患者の活動レベル、患者の運動レベル、患者のグルコースモニタとの対話レベル、グルコース信号値のパターン、臨床的グルコース値及びその微分係数、ある期間にわたる患者のグルコースレベルの範囲、患者のグルコースレベルがある範囲に維持されている持続時間、患者のグルコース状態、血糖緊急性指数、時刻、または圧力からなる群から選択されるパラメータの予め定義された値または範囲を含んでもよい。臨床状況データは、温度を含んでもよく、臨床状況基準は、温度のパターンを含んでもよく、評価することは、使用者がセンサ部位において水と接触していると臨床状況情報を決定してもよく、故障タイプを判別することは、故障タイプを水侵入として判別することを含んでもよい。臨床状況データは、患者の活動レベルまたは時刻を含んでもよく、臨床状況基準は、患者の活動レベルのパターンを含んでもよく、評価することは、使用者がセンサ部位を圧迫していると臨床状況情報を決定してもよく、故障タイプを判別することは、故障タイプを圧迫として判別することを含んでもよい。臨床状況データは、埋め込み経過時間を含んでもよく、臨床状況基準は、降下回復 (dip and recover) 故障が起こり得る埋め込み経過時間の範囲を含んでもよく、評価することは、センサが最近埋め込まれたと臨床状況情報を決定してもよく、故障タイプを判別することは、故障タイプを降下回復故障として判別することを含んでもよい。臨床状況データは、臨床的グルコース値と、年齢、身体測定データ、活動、運動、データの臨床的使用、または患者のモニタとの対話作用からなる群から選択されるデータと、を含んでもよい。

20

30

【0017】

応答処理は、使用者に表示を提供することを含んでもよく、該表示は、警告、警報、アラーム、信頼度指標、値の範囲、予測値、またはブランクスクリーンを含む。応答処理を実施することは、受信された信号のフィルタリングのレベルを調節することを含んでもよい。応答処理を実施することは、受信された信号に基づいて、未来の信号値の予測を実施することを含んでもよい。応答処理を実施することは、自己診断ルーチンを実施することを含んでもよい。応答処理を実施することは、補償ステップを実施することを含んでもよい。応答処理を実施することは、第1の治療モードから第2の治療モードへ切り替えることを含んでもよい。

【0018】

第6の態様では、上記の方法のうちのいずれかを実施するためのシステムが提供される。

40

【0019】

第7の態様では、本明細書及び/または図面に実質的に示される及び/または説明されるデバイスが提供される。

【0020】

第8の態様では、本明細書及び/または図面に実質的に示される及び/または説明される方法が提供される。

【0021】

第9の態様では、生理学的条件と関連付けられたデータを監視するための電子デバイス

50

であって、連続検体センサであって、該連続検体センサは、宿主中の検体の濃度を実質的に連続して測定し、該宿主中の検体濃度と関連付けられた連続センサデータを提供するように構成された、連続検体センサと、本明細書及び/または図面に実質的に示される及び/または説明される方法を実施するように構成されたプロセッサモジュールと、を含む、電子デバイスが提供される。検体は、グルコースであってもよい。

【0022】

第10の態様では、宿主に薬剤を送達するための電子デバイスであって、該宿主に薬剤を送達するように構成された薬剤送達デバイスであって、該薬剤送達デバイスは、連続検体センサに動作可能に接続され、該連続検体センサは、該宿主中の検体の濃度を実質的に連続して測定し、該宿主中の検体濃度と関連付けられた連続センサデータを提供するように構成された、薬剤送達デバイスと、本明細書及び/または図面に実質的に示される及び/または説明される方法を実施するように構成されたプロセッサモジュールと、を含む、電子デバイスが提供される。検体は、グルコースであってもよく、薬剤は、インスリンであってもよい。

10

【0023】

説明される特徴の理解を容易にするために、連続グルコース監視は、以下の説明の一部として使用される。説明されるシステム及び方法は、例えば、検体などの、他の連続監視システムに適用可能であることが認識されるであろう。例えば、述べられる特徴は、乳酸、遊離脂肪酸、運動中の心拍、I g G - 抗グリアジン、インスリン、グルカゴン、運動追跡、受胎能力、カロリー摂取、水和、塩分、汗/発汗(ストレス)、ケトン、アディパネクチン(adiponectin)、トロポニン、発汗、及び/または体温の連続監視のために使用されてもよい。グルコース監視は、例として使用され、これらの監視条件の代替の例のうちの1つ以上と置き換えられてもよい。

20

【0024】

開示される種々の態様の実施形態の特徴のうちのいずれも、特定される全ての態様及び実施形態に適用可能である。さらに、実施形態の特徴のいずれも、部分的または全体的に本明細書に説明される他の実施形態と任意の方法で独立して組み合わせ可能であり、例えば、1つ、2つ、または3つ以上の実施形態が、全体的または部分的に組み合わせ可能であってもよい。さらに、種々の態様の実施形態の特徴のうちのいずれも、他の態様または実施形態に対して任意追加的であってもよい。方法の任意の態様または実施形態は、別の態様または実施形態のシステムまたは装置によって実施されることができ、システムの任意の態様または実施形態は、別の態様または実施形態の方法を実施するように構成されることができる。

30

【図面の簡単な説明】

【0025】

ここで、本実施形態を、有利な特長を強調することに重きを置いて詳細に述べる。これらの実施形態は、単に例証の目的のためである添付の図面に示される新規かつ非自明の故障判別及び応答処理システム及び方法を描写する。これらの図面は、以下の図を含み、類似の数字は類似の部品を示す。

【0026】

40

【図1A】一実施形態におけるグルコースセンサの分解斜視図である。

【図1B】一実施形態における検体センサのインピボ部分を形成する層を例証する概略斜視図である。

【図1C】検体センサの形成されたインピボ部分を例証する概略側面図である。

【図2】一実施形態におけるセンサ電子機器を例証するブロック図である。

【図3A】それぞれ、第1、第2、第3、及び第4の実施形態における受信機の概略図である。

【図3B】それぞれ、第1、第2、第3、及び第4の実施形態における受信機の概略図である。

【図3C】それぞれ、第1、第2、第3、及び第4の実施形態における受信機の概略図で

50

ある。

【図 3 D】それぞれ、第 1、第 2、第 3、及び第 4 の実施形態における受信機の概略図である。

【図 4】一実施形態における受信機電子機器のブロック図である。

【図 5】本原理による方法のフロー図である。

【図 6 A】特定のタイプの信号及び応答信号処理を実施する方法を示す、本原理による方法のより詳細なフロー図である。

【図 6 B】ノイズフィルタリングのタイプを示すプロットである。

【図 6 C】ノイズフィルタリングのタイプを示すプロットである。

【図 6 D】ノイズフィルタリングのタイプを示すプロットである。

10

【図 7】ノイズに対する温度の効果を示すプロットである。

【図 8 A】種々の故障のタイプ、例えば、圧迫 (A)、基準電極空乏 (B)、ノイズの存在 (C)、及び非生理的挙動によって判別されたセンサ故障 (D) を示すプロットである。

【図 8 B】種々の故障のタイプ、例えば、圧迫 (A)、基準電極空乏 (B)、ノイズの存在 (C)、及び非生理的挙動によって判別されたセンサ故障 (D) を示すプロットである。

【図 8 C】種々の故障のタイプ、例えば、圧迫 (A)、基準電極空乏 (B)、ノイズの存在 (C)、及び非生理的挙動によって判別されたセンサ故障 (D) を示すプロットである。

20

【図 8 D】種々の故障のタイプ、例えば、圧迫 (A)、基準電極空乏 (B)、ノイズの存在 (C)、及び非生理的挙動によって判別されたセンサ故障 (D) を示すプロットである。

【図 9 A】低速対高速サンプリングを例証する。

【図 9 B】低速対高速サンプリングを例証する。

【図 10 A】ノイズ決定においてファジー論理を適用するためのフロー図及びプロットを例証する。

【図 10 B】ノイズ決定においてファジー論理を適用するためのフロー図及びプロットを例証する。

【図 10 C】ノイズ決定においてファジー論理を適用するためのフロー図及びプロットを例証する。

30

【図 10 D】ノイズ決定においてファジー論理を適用するためのフロー図及びプロットを例証する。

【図 11】種々の臨床状況情報のタイプを例証する。

【図 12 A】故障判別及び応答処理の第 1 のレジームの態様を例証する。

【図 12 B】故障判別及び応答処理の第 1 のレジームの態様を例証する。

【図 12 C】故障判別及び応答処理の第 1 のレジームの態様を例証する。

【図 13 A】故障判別及び応答処理の第 2 のレジームの態様を例証する。

【図 13 B】故障判別及び応答処理の第 2 のレジームの態様を例証する。

【図 13 C】故障判別及び応答処理の第 2 のレジームの態様を例証する。

40

【図 14 A】故障判別及び応答処理の第 3 のレジームの態様を例証する。

【図 14 B】故障判別及び応答処理の第 3 のレジームの態様を例証する。

【図 15】本原理による別の例示的な方法のフロー図である。

【図 16】故障判別のための 1 つの分類化スキームを例証する。

【図 17】故障判別のための別の分類化スキームを例証する。

【図 18】故障判別のためのさらなる分類化スキームを例証する。

【図 19】本原理による別の例示的な方法のフロー図である。

【図 20】応答処理における使用のための参照表である。

【図 21】応答処理における使用のための別の表である。

【図 22】応答信号処理のタイプを例証する。

50

- 【図 2 3 A】信号及び臨床状況に基づいた選択的フィルタリングを例証する。
- 【図 2 3 B】信号及び臨床状況に基づいた選択的フィルタリングを例証する。
- 【図 2 3 C】ファジー論理の使用のためのファジーメンバシップ関数を例証する。
- 【図 2 4】圧迫故障を示す信号を例証する。
- 【図 2 5】「降下回復」故障を示す信号を例証する。
- 【図 2 6】本原理による別の例示的な方法のフロー図である。
- 【図 2 7】「シャワースパイク」を示す信号を例証する。
- 【図 2 8】圧迫故障を示す別の信号を例証する。
- 【図 2 9 A】水侵入故障を示す信号を例証する。
- 【図 2 9 B】水侵入故障を示す信号を例証する。 10
- 【図 3 0】寿命の終わりノイズを示す信号を例証する。
- 【図 3 1】降下回復故障を示す別の信号を例証する。
- 【図 3 2】ラグエラーが存在する信号を例証する。
- 【図 3 3 A】圧迫故障を示す別の信号を例証する。
- 【図 3 3 B】圧迫故障を示す別の信号を例証する。
- 【図 3 3 C】圧迫故障を示す別の信号を例証する。
- 【図 3 3 D】圧迫故障を示す別の信号を例証する。
- 【図 3 4 A】テンプレート生成及び整合による故障判別における使用のためのフロー図及び信号を例証する。
- 【図 3 4 B】テンプレート生成及び整合による故障判別における使用のためのフロー図及び信号を例証する。 20
- 【図 3 4 C】テンプレート生成及び整合による故障判別における使用のためのフロー図及び信号を例証する。
- 【図 3 5 A】テンプレートに対する信号の評価のいくつかの例を例証する。
- 【図 3 5 B】テンプレートに対する信号の評価のいくつかの例を例証する。
- 【図 3 5 C】テンプレートに対する信号の評価のいくつかの例を例証する。
- 【図 3 6】集積力センサを有する送信機を例証する。
- 【図 3 7】予測または予想における線形回帰の使用を例証する。
- 【発明を実施するための形態】
- 【0027】 30
- 定義
- 好ましい実施形態の理解を促進するために、いくつかの用語が下記に定義される。
- 【0028】
- 用語「検体」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、分析され得る生体液（例えば、血液、間質液、脳脊髄液、リンパ液、または尿）中の物質または化学成分を指す。検体としては、天然に存在する物質、人工物質、代謝体、及び/または反応生成物が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、センサヘッド、デバイス、及び方法による測定のための検体が、検体である。しかしながら、他の検体も同様に企図され、限定されるものではないが、アカルボキシ 40
- プロトロンビン、アシルカルニチン、アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、アデニンデアミナーゼ、アルブミン、 α -フェトプロテイン、アミノ酸プロフィール（アルギニン（クレブス回路）、ヒスチジン/ウロカニン酸、ホモシステイン、フェニルアラニン/チロシン、トリプトファン）、アンドロステンジオン（androstenedione）、アンチピリン、アラビニトールエナンチオマー、アルギナーゼ、ベンゾイルエクゴニン（コカイン）、ピオチニダーゼ、ピオプテリン、c-反応性タンパク質、カルニチン、カルノシナーゼ、CD4、セルロプラスミン、ケノデオキシコール酸、クロロキン、コレステロール、コリンエステラーゼ、共役型1-ヒドロキシ-コール酸、コルチゾール、クレアチンキナーゼ、クレアチンキナーゼMMイソ酵素、シクロスポリンA、d-ペニシラミン、デ-エチルクロロキン、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート、 50

DNA (アセチレータ多型、アルコールデヒドロゲナーゼ、1 - 抗トリプシン、嚢胞性線維症、デュシェンヌノベッカー型筋ジストロフィー、検体 - 6 - フォスフェートデヒドロゲナーゼ、ヘモグロビンA、ヘモグロビンS、ヘモグロビンC、ヘモグロビンD、ヘモグロビンE、ヘモグロビンF、D - パンジャブ、 - サラセミア、B型肝炎ウイルス、HCMV、HIV - 1、HTLV - 1、レーベル遺伝性視神経症、MCAD、RNA、PKU、三日熱マラリア原虫、性分化、21 - デオキシコルチゾール)、デスブチルハロファントリン、ジヒドロプテリジン還元酵素、ジフテリア/破傷風抗毒素、赤血球アルギナーゼ、赤血球プロトポルフィリン、エステラーゼD、脂肪酸/アシルグリシン、遊離 - ヒト絨毛性ゴナドトロピン、遊離赤血球ポルフィリン、遊離チロキシン (FT4)、遊離トリ - ヨードサイロニン (FT3)、フマリルアセトアセターゼ、ガラクトース / gal - 1 - リン酸塩、ガラクトース - 1 - リン酸塩ウリジルトランスフェラーゼ、ゲンタマイシン、検体 - 6 - フォスフェートデヒドロゲナーゼ、グルタチオン、グルタチオンペリオキシダーゼ、グリココール酸、グリコシル化ヘモグロビン、ハロファントリン、ヘモグロビン変異体、ヘキソサミニダーゼA、ヒト赤血球炭酸脱水酵素I型、17 - - ヒドロキシprogesteron、ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ、免疫反応性トリプシン、乳酸、鉛、リポタンパク質 ((a)、B/A - 1、)、リゾチーム、メフロキン、ネチルミシン、フェノバルビトン、フェニトイン、フィタン/プリスタン酸、progesteron、プロラクチン、プロリダーゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、キニーネ、逆位トリ - ヨードサイロニン (rT3)、セレン、血清隣リパーゼ、シソミシン、ソマトメジンC、特異抗体 (アデノウイルス、抗核抗体、抗 抗体、アルボウイルス、オーエスキー病ウイルス、デングウイルス、メジナ虫、単包条虫、赤痢アメーバ、エンテロウイルス、ジアルジア症 (*Giardia duodenalis*))、ヘリコクターピロリ、B型肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、HIV - 1、IgE (アトピー性疾患)、インフルエンザウイルス、ドノバンリーシュマニア、レプトスピラ、麻疹/流行性耳下腺炎/風疹、ハンセン菌、マイコプラズマニューモニエ、ミオグロビン、回旋糸状虫、パラインフルエンザウイルス、熱帯熱マラリア原虫、ポリオウイルス、緑膿菌、呼吸器合胞体ウイルス、リケッチア (ツツガムシ病)、マンソン住血吸虫、トキソプラズマ原虫、トレポネーマパラディウム (*Treponema pallidum*)、クルーズトリパノソーマ/ランゲリ (*rangelii*)、水泡性口内炎 (*vesicular stomatitis*) ウイルス、バンクロフト糸状虫、黄熱病ウイルス)、特異抗原 (B型肝炎ウイルス、HIV - 1)、サクシニルアセトン、スルファドキシム、デオフィリン、チロトロピン (TSH)、チロキシン (T4)、チロキシン結合グロブリン、微量元素、トランスフェリン、UDP - ガラクトース - 4 - エピメラーゼ、尿素、ウロポルフィリノーゲンインターゼ、ビタミンA、白血球、及び亜鉛プロトポルフィリンが挙げられる。塩、糖、タンパク質、脂肪、ビタミン、及び血液または間質液中に天然に存在するホルモンもまた、特定の形態において検体となり得る。検体は、例えば、代謝産物、ホルモン、抗原、抗体など、生体液中に天然に存在し得る。あるいは、検体は体内に導入されることもでき、例えば、撮像用の造影剤、放射性同位体、化学剤、フッ化炭素系人工血液、または薬物もしくは薬学的組成物などであり、インスリン、エタノール、大麻 (マリファナ、テトラヒドロカンナビノール、ハシシュ)、吸入剤 (酸化二窒素、亜硝酸アミル、亜硝酸ブチル、塩化炭化水素、炭化水素)、コカイン (クラックコカイン)、刺激剤 (アンフェタミン、メタンフェタミン、Ritalin、Cylert、Preludin、Didrex、Prestate、Voranol、Sandrex、Plegine)、抑制剤 (バルビチュエート、メタカロン、精神安定剤、例えば、Valium、Librium、Miltown、Serax、Equanil、Tranxeneなど)、幻覚剤 (フェンシクリジン、リセルグ酸、メスカリン、ペヨーテ、サイロシピン)、麻薬 (ヘロイン、コデイン、モルヒネ、アヘン、メペリジン、Percocet、Percodan、Tussionex、Fentanyl、Darvon、Talwin、Lomotil)、合成麻薬 (フェentanil、メペリジン、アンフェタミン、メタンフェタミン、及びフェンシクリジンの類似体、例えば、Ecstasyなど)、タンパク同化ホルモン、及びニコチンな

10

20

30

40

50

どが挙げられるが、これらに限定されない。薬物及び薬学的組成物の代謝産物も、企図される検体である。体内で生成される神経化学物質及び他の化学物質などの検体も分析されることができ、例えば、アスコルビン酸、尿酸、ドーパミン、ノルアドレナリン、3-メトキシチラミン(3MT)、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)、ホモバニリン酸(HVA)、5-ヒドロキシトリプタミン(5HT)、及び5-ヒドロキシインドール酢酸(FHIAA)などである。

【0029】

用語「ROM」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、固定容量で製造されるデータ記憶デバイスの一

10

【0030】

用語「RAM」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、異なる場所へのアクセスの順序がアクセス速度に影響を及ぼさないデータ記憶デバイスを指す。RAMは、例えば、データビットを電源が供給される限りそのメモリ内に保持する静的ランダムアクセスメモリであるSRAMを含むように、十分に広義である。

20

【0031】

用語「A/D変換器」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、アナログ電気信号を対応するデジタル信号に変換するハードウェア及び/またはソフトウェアを指す。

【0032】

用語「マイクロプロセッサ」及び「プロセッサ」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、コンピュータを駆動する基本命令に应答し、それを処理する論理回路を使用して、算術及び論理動作を実施するコンピュータシステム、状態機械など指す。

30

【0033】

用語「RF送受信機」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、信号を送信及び/または受信するための無線周波数送信機及び/または受信機を指す。

【0034】

用語「ジッター」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、回路及び/または環境的效果によって引き起こされる普遍的なノイズによって引き起こされる平均の上下のノイズを指し、ジッターは、振幅、位相タイミング、または信号パルスの幅に見られる。

40

【0035】

用語「生データ流」及び「データ流」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、グルコースセンサからの測定されたグルコースに直接関係するアナログまたはデジタル信号を指す。1つの例では、生データ流は、A/D変換器によってアナログ信号(例えば、電圧またはアンペア)から変換された「計数」のデジタルデータであり、グルコース濃度を表す1つ以上のデータ点を含む。本用語は、僅か数秒から最大で、例えば、1、2、または5分以上にわた

50

る時間間隔で取られた個々の測定値を含む、実質的に連続的なグルコースセンサからの複数の時間的に離間したデータ点を広義に包含する。別の例では、生データ流は、積算デジタル値を含み、この場合、データは、ある期間にわたり平均化されたグルコースセンサ信号を表す1つ以上のデータ点を含む。

【0036】

用語「校正」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、センサデータと対応する基準データとの間の関係を決定する処理を指し、それは、基準データの即時の利用を伴って、または伴わずに、センサデータを基準データに実質的に等価な有意義な値に変換するために使用され得る。いくつの実施形態では、すなわち、連続検体センサでは、校正は、例えば、感度、ベースライン、輸送、代謝などの変化によりセンサデータと基準データとの間の関係の変化が生じる際に、経時的に（工場で、即時及び/または遡及的に）更新または再校正され得る。

10

【0037】

用語「校正データ」及び「校正データ流」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、例えば、変換機能などの機能を使用して、使用者に有意義な値を提供するようにその生の状態から別の状態に変換されているデータを指す。

【0038】

用語「平滑化されたデータ」及び「フィルタリングされたデータ」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、例えば、生データ流の移動平均を実施することによって、それをより平滑でより連続的にするように、及び/または外れた点を除去するか、もしくは減らすように修正されているデータを指す。データフィルタの例としては、FIR（有限インパルス応答）、IIR（無限インパルス応答）、移動平均フィルタなどが挙げられる。

20

【0039】

用語「平滑化する」及び「フィルタリングする」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、例えば、生データ流の移動平均を実施することによって、それをより平滑でより連続的にするような、または外れた点を除去するか、もしくは減らすようなデータセットの修正を指す。

30

【0040】

用語「アルゴリズム」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、例えば、コンピュータ処理を使用することによって、情報のある状態から別の状態に変換することを含む計算過程（例えば、プログラム）を指す。

【0041】

用語「整合したデータ対」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、実質的に時間対応したセンサデータ（例えば、1つ以上のセンサデータ点）に整合する基準データ（例えば、1つ以上の基準検体データ点）を指す。

40

【0042】

用語「計数」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、デジタル信号の測定の単位を指す。1つの例では、計数で測定される生データ流は、（例えば、A/D変換器によって変換された）電圧に

50

直接関係し、それは、作用電極からの電極に直接関係する。別の例では、計数で測定される対向電極電圧は、電圧に直接関係する。

【 0 0 4 3 】

用語「センサ」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、それによって検体が定量化され得るデバイスの構成要素または領域を指す。

【 0 0 4 4 】

用語「針」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、材料を体内に導入するか、または材料を体内から除去するための細長い器具を指す。

【 0 0 4 5 】

用語「グルコースセンサ」及び「生物学的サンプル中のグルコースの量を決定するための部材」本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、それによってグルコースが定量化され得る任意の機構（例えば、酵素的または非酵素的）を指す。例えば、いくつかの実施形態は、以下の化学反応によって例証される通り、酸素及びグルコースの過酸化水素及びグルコネートへの変換を触媒するグルコースオキシダーゼを含有する膜を利用する：



【 0 0 4 6 】

各グルコース分子は代謝されるため、共反応物 O_2 及び生成物 H_2O_2 の比例的变化が存在し、電極を使用して共反応物または生成物のいずれかの電流変化を監視して、グルコース濃度が決定され得る。

【 0 0 4 7 】

用語「動作可能に接続された」及び「動作可能に連結された」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、構成要素間の信号の送信を可能にする様式で別の構成要素（単数または複数）に連結されている1つ以上の構成要素を指す。例えば、1つ以上の電極が、サンプル中のグルコースの量を検出し、その情報を信号、例えば、電気または電磁信号に変換するために使用されることができ、信号は次に、電子回路へ送信され得る。この場合、電極は、電子回路に「動作可能に連結されている」。これらの用語は、無線接続性を含むように十分に広義である。

【 0 0 4 8 】

用語「決定する」は、多様な行為を包含する。例えば、「決定する」は、算出すること、計算すること、処理すること、導き出すこと、調査すること、参照すること（例えば、表、データベース、または別のデータ構造を参照すること）、確認することなどを含んでもよい。同様に、「決定する」は、受信すること（例えば、情報を受信すること）、アクセスすること（例えば、メモリ内のデータにアクセスすること）などを含んでもよい。同様に、「決定する」は、解決すること、選択すること、選ぶこと、算出すること、導き出すこと、確立することなどを含んでもよい。

【 0 0 4 9 】

用語「メッセージ」は、情報を送信するための多様なフォーマットを包含する。メッセージは、例えば、XMLドキュメント、固定フィールドメッセージ、カンマ区切りメッセージなどの情報の機械可読アグリゲーションなどを含んでもよい。メッセージは、いくつかの実現形態では、1つ以上の情報の表現を送信するために利用される信号を含んでもよい。単数形で記載されてはいるが、メッセージは、複数の部分で構成/送信/記憶/受信などされてもよいことが理解されるであろう。

10

20

30

40

50

【0050】

用語「実質的に」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、大幅に、けれども必ずしも完全にではなく、特定されるようであることを指す。

【0051】

用語「近位の」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、原点、取着点、または身体の正中線などの基準点の近くを指す。例えば、グルコースセンサが基準点であるいくつかのグルコースセンサの実施形態では、グルコースセンサの近位に位置する酸素センサは、それらのそれぞれの局所環境が共有される（例えば、グルコースのレベル、酸素、pH、温度などが類似である）ように、グルコースセンサと接触するか、またはその付近にあるであろう。

10

【0052】

用語「遠位」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、原点または取着点、または身体の正中線などの基準点から相対的に離間していることを指す。例えば、グルコースセンサが基準点であるいくつかのグルコースセンサの実施形態では、グルコースセンサの遠位に位置する酸素センサは、それらのそれぞれの局所環境が共有されない（例えば、グルコースのレベル、酸素、pH、温度などが類似であり得ない）ように、グルコースセンサから十分に離れているであろう。

20

【0053】

用語「ドメイン」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、層、均一もしくは不均一な勾配（例えば、膜の異方性領域）、または膜の一部であり得る膜システムの領域を指す。

【0054】

用語「インピボ部分」及び「遠位部分」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、宿主の生体内への挿入及び/またはその中での存在に適合されたデバイス（例えば、センサ）の部分

30

【0055】

用語「エキソピボ部分」及び「近位部分」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、宿主の生体の外部に留まる及び/または存在するように適合されたデバイス（例えば、センサ）の部分

【0056】

用語「電気化学セル」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、その中で化学エネルギーが電気エネルギーに変換されるデバイスを指す。かかるセルは、典型的には、互いに離間して、かつ電解質溶液と接触して保持された2つ以上の電極で構成される。直流源への電極の接続は、それらのうちの一方を負に帯電させ、他方を正に帯電させる。電解質中の正イオンは、負極（陰極）へと泳動し、そこで1つ以上の電子と組み合わせたり、それらの電荷の一部または全部を失い、より低い電荷を有する新たなイオンまたは中性原子もしくは分子となり、同時に、負イオンは、正極（陽極）へと泳動し、1つ以上の電子をそれへと移動させ、同様に新たなイオンまたは中性粒子となる。2つのプロセスの全体的な効果は、負イオンから

40

50

正イオンへの電子の移動、化学反応である。

【0057】

用語「電位」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、電流の流れを引き起こす、回路内の2つの点間の電位差を指す。

【0058】

用語「宿主」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、哺乳動物、特に、ヒトを指す。

10

【0059】

用語「連続検体（またはグルコース）センサ」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、検体の濃度を、例えば、僅か数秒から最大で、例えば、1、2、または5分以上にわたる時間間隔で、連続的または持続的に測定するデバイスを指す。例示的な一実施形態では、連続検体センサは、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許第6,001,067号に説明されるものなどのグルコースセンサである。

【0060】

用語「連続検体（またはグルコース）検知」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、検体の監視が、例えば、僅か数秒から最大で、例えば、1、2、または5分以上にわたる時間間隔で、連続的または持続的に実施される期間を指す。

20

【0061】

用語「基準検体モニタ」、「基準検体計測器」、及び「基準検体センサ」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、検体の濃度を測定し、連続検体センサのための基準として使用され得るデバイスを指し、例えば、自己監視血中グルコース計測器（SMBG）は、比較、校正などのための連続グルコースセンサのための基準として使用され得る。

30

【0062】

用語「検知膜」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、2つ以上のドメインからなることができ、また典型的には数ミクロンの厚さかまたはそれ以上である材料で構築される、透過性または半透過性膜を指し、それらは、酸素に対して透過性であり、グルコースに対して透過性であってもなくてもよい。1つの例では、検知膜は、固定化グルコースオキシダーゼ酵素を含み、それは、グルコース濃度を測定するための電気化学反応が生じることを可能にする。

【0063】

用語「生理的に実現可能な（physiologically feasible）」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、ヒト及び/または動物におけるグルコースデータの連続的研究から得られた生理的パラメータを指す。例えば、約4~5mg/dL/分のヒトにおけるグルコース変化の最大持続率、及び約0.1~0.2mg/dL/分/分の変化速度の最大加速は、生理的に実現可能な限界と考えられる。これらの限界外の値は、非生理的であると見なされることになり、例えば、信号エラーの結果である可能性が高い。別の例として、グルコースの変化の速度は、毎日のグルコース変化の最大値及び最小値において最低であり、それらは患者の治療における危険性が最も高い領域であり、したがって、生理的に

40

50

実現可能な変化の速度は、グルコースデータの連続的な研究に基づいて最大値及び最小値に設定され得る。さらなる例として、特定の期間（例えば、約20～30分）にわたるグルコース信号データ流に沿った任意の点における曲線形状の最善の解は直線でありことが観察されており、それは、生理的限界を設定するために使用され得る。

【0064】

用語「虚血」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、部品（例えば、センサ）への循環の妨害による血液供給の局所的及び一時的な欠乏を指す。

虚血は、例えば、血液供給の機械的妨害（例えば、動脈狭窄または断裂）によって引き起こされ得る。

10

【0065】

用語「システムノイズ」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、不要な電子または拡散関連ノイズを指し、それは、例えば、ガウスノイズ、動作関連ノイズ、フリッカーノイズ、動的ノイズ、または他のホワイトノイズを含み得る。

【0066】

用語「ノイズ」、「ノイズ事象（単数または複数）」、「ノイズエピソード（単数または複数）」、「信号アーチファクト（単数または複数）」、「信号アーチファクト事象（単数または複数）」、及び「信号アーチファクトエピソード（単数または複数）」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、例えば、干渉種、多動もしくは微動、虚血、pH変化、温度変化、圧力、ストレス、またはさらには未知の機械的、電氣的、及び/または生化学的ノイズ源などの、実質的に非グルコース関連のものによって引き起こされる信号ノイズを指す。いくつかの実施形態では、信号アーチファクトは、過渡的であり、システムノイズよりも高い振幅によって特徴付けられ、「システムノイズよりも高い振幅を有する過渡的な非グルコース関連信号アーチファクト（単数または複数）」として説明される。いくつかの実施形態では、ノイズは、速度制限（または速度増加）現象によって引き起こされる。状況により、ノイズの源は未知である。

20

30

【0067】

用語「定常ノイズ」及び「定常バックグラウンド」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、また限定されるものではないが、経時的に相対的に一定のままであるノイズ信号の構成要素を指す。いくつかの実施形態では、定常ノイズは、「バックグラウンド」または「ベースライン」と称される場合もある。例えば、人体内に見出される特定の電気活性化化合物は、相対的に一定な因子（例えば、宿主の生理のベースライン）である。状況により、定常バックグラウンドノイズは、経時的にゆっくりとドリフト（例えば、増加または減少する）し得るが、このドリフトは、例えば、センサは較正及び再較正され得る、ならびに/またはドリフトは測定及び補償され得るため、必ずしもセンサの精度に悪影響を及ぼすとは限らない。

40

【0068】

用語「非定常ノイズ」、「非定常バックグラウンド」、「ノイズ事象（単数または複数）」、「ノイズエピソード（単数または複数）」、「信号アーチファクト（単数または複数）」、「信号アーチファクト事象（単数または複数）」、及び「信号アーチファクトエピソード（単数または複数）」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、また限定されるものではないが、相対的に非定常的である、例えば、過渡的及び/または断続的であるバックグラウンド信号の構成要素を指す。例えば、特定の

50

電気活性化化合物は、宿主の摂取、代謝、創傷治癒、ならびに他の機械的、化学的、及び/または生化学的因子)のため、相対的に非定常的であり、それらは、(例えば、信号のバックグラウンドが一定のままでないため)標準的な較正式を使用して「較正する」ことを困難にし得るセンサ信号上の断続的な(例えば、非定常)「ノイズ」を作成する。

【0069】

用語「低ノイズ」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、信号振幅を実質的に減少させるノイズを指す。

【0070】

用語「高ノイズ」及び「高スパイク」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、信号振幅を実質的に増加させるノイズを指す。

【0071】

用語「周波数コンテンツ」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、信号及びそのパワー内に含有される周波数を含む、スペクトル密度を指す。

【0072】

用語「スペクトル密度」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、所与の帯域幅の電磁放射のパワースペクトル密度が、この帯域幅内のパワー全体を指定の帯域幅で除したものであることを指す。スペクトル密度は、通常ヘルツ当たりワット(W/Hz)で表される。

【0073】

用語「クロノアンペロメトリー」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、電気化学的分析のためか、または電極反応の動態及び機構の決定のために使用される電気化学的測定技術を指す。急上昇する電位パルスは、電気化学セルの作用(または基準)電極上に強制され、この電極を

通って流れる電流は、時間の関数として測定される。

【0074】

用語「パルスアンペロメトリック検出」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、電位を印加し、電気化学反応によって発生する電流を監視する電気化学フローセル及び制御装置を指す。セルは、異なる印加電位における1つまたは複数の作用電極を含み得る。複数の電極は、それらがクロマトグラフの流れに独立して(並列配置)、または連続して(直列配置)直面するように配列され得る。

【0075】

用語「線形回帰」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、データセットがその線から最小の測定を有する線を見出すことを指す。このアルゴリズムの副産物としては、傾き、y切片、及び測定データが線にいかによく適合するかを決定するR二乗値が挙げられる。

【0076】

用語「非線形回帰」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり(また特別な専用の意味に限定されるものではなく)、またさらに、限定されるものではないが、非線形様式で応答変数と1つ以上の説明的

10

20

30

40

50

変数との間の関係を説明するようにデータセットを適合することを指す。

【0077】

用語「平均 (mean)」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者はその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、観測値の和を観測数で除したものを指す。

【0078】

用語「トリム平均」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者はその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、変数の末端（例えば、高及び低）の極値が排除または低減された（例えば、「トリムされた」）後にとられた平均を指す。トリム平均は、末端の特定の割合の値を切り離すことによって極値に対する感受性を補償する。例えば、50%トリム平均は、上位四分位と下位四分位との間の値の平均である。90%トリム平均は、値の最低及び最高5%を切り捨てた後の値の平均である。1つの例では、上位2つ及び下位2つの測定値がデータセットから除去され、次に残りの測定値が平均される。

10

【0079】

用語「非再帰フィルタ」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者はその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、移動平均を入力及び出力として使用する等式を指す。

20

【0080】

用語「再帰フィルタ」及び「自己回帰アルゴリズム」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、前の平均が次のフィルタリングされた出力の一部であることを含む等式を指す。より具体的には、一連の観測の発生、それにより、各観測の値が観測直前の値に部分的に依存する。1つの例は、遅れた応答値が独立変数の役割を仮定する回帰構造である。

【0081】

用語「信号推定アルゴリズム因子」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、履歴及び/または現在の信号データ流値を使用して未知の信号データ流値を推定する1つ以上のアルゴリズムを指す。例えば、信号推定アルゴリズム因子は、線形または非線形回帰などの1つ以上のアルゴリズムを含み得る。別の例として、信号推定アルゴリズム因子は、1つのアルゴリズムに適用され得る1つ以上の係数のセットを含み得る。

30

【0082】

用語「変動」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者はその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、点、線、またはデータのセットからの発散または変化の量を指す。一実施形態では、推定検体値は、例えば、既知の生理的パターンに基づいて、可能性の範囲を表す推定検体値の外側の値の範囲を含む変動を有し得る。

40

【0083】

用語「生理的パラメータ」及び「生理的境界」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、ヒト及び/または動物における生理的データの連続的研究から得られるパラメータを指す。例えば、約4~5 mg/dL/分のヒトにおけるグルコース変化の最大持続率、及び約0.1~0.2 mg/dL/分²の変化の速度の最大加速は、生理的に実現可能な限界と考えられ、これらの限界の外側の値は、非生理的と見なされるであろう。別の例として、グルコース

50

の変化の速度は、毎日のグルコース変化の最大値及び最小値において最低であり、それらは患者の治療における危険性が最も高い領域であり、したがって、生理的に実現可能な変化の速度は、グルコースデータの連続的な研究に基づいて最大値及び最小値に設定され得る。さらなる例として、特定の期間（例えば、約20～30分）にわたるグルコース信号データ流に沿った任意の点における曲線形状の最善の解は直線でありことが観察されており、それは、生理的限界を設定するために使用され得る。これらの用語は、任意の検体に関する生理的パラメータを含むように十分に広義である。

【0084】

用語「測定検体値」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、検体データが検体センサによって測定されている期間にわたる検体値または検体値のセットを指す。本用語は、センサ及び/または受信機におけるデータ処理（例えば、データ平滑化、較正など）の前または後の検体センサからのデータを含むように十分に広義である。

10

【0085】

用語「推定検体値」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にその通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、測定検体値からアルゴリズムで外挿された検体値または検体値のセットを指す。

20

【0086】

用語「干渉体 (interferant)」及び「干渉種」は、本明細書で使用されるとき、広義な用語であり、当業者にそれらの通常の慣用的意味を与えるものであり（また特別な専用の意味に限定されるものではなく）、またさらに、限定されるものではないが、センサにおける関心の検体の測定と干渉して、検体濃度を正確に表さない信号を生成する効果及び/または種を指す。電気化学センサの1つの例では、干渉種は、測定される検体の酸化電位と重なる酸化電位を有し、それによって偽の正の信号を生成する化合物である。

【0087】

本明細書で用いられるとき、以下の略語が適用される：Eq及びEq s（当量）、mEq（ミリ当量）、M（モル (molar)）、mM（ミリモル (millimolar)）、 μ （マイクロモル (micromolar)）、N（ノルマル）、mol（モル）、mmol（ミリモル）、 μ mol（マイクロモル）、nmol（ナノモル）、g（グラム）、mg（ミリグラム）、 μ g（マイクログラム）、Kg（キログラム）、L（リットル）、mL（ミリリットル）、dL（デシリットル）、 μ L（マイクロリットル）、cm（センチメートル）、mm（ミリメートル）、 μ m（マイクロメートル）、nm（ナノメートル）、h及びhr（時間）、分（分）、s及びsec（秒）、（セ氏度）。

30

概説 / システムの概要

【0088】

グルコースセンサは、宿主中のグルコースの濃度を示すデータ流を提供するための任意のシステムまたは方法を使用し得る。データ流は、典型的には、患者または医師などの、センサを使用してもよい使用者に有用なグルコースの値を提供するように変換される生データ信号である。しかしながら、故障が発生する場合もあり、それは信号の分析、臨床状況の分析、またはそれらの両方によって検出可能であり得る。かかる故障は、実際の測定された信号挙動からそれを区別するために、また故障にしたがって変動し得る応答信号処理のために、判別を必要とする。したがって、適切な故障判別及び応答処理技術が用いられる。

40

グルコースセンサ

【0089】

グルコースセンサは、グルコースの濃度を測定することができる任意のデバイスであり得る。例示的な一実施形態は、下記に説明され、それは、埋め込み型グルコースセンサを

50

利用する。しかしながら、本明細書に説明されるデバイス及び方法は、グルコースの濃度を検出し、グルコースの濃度を表す出力信号を提供することができる任意のデバイスに適用され得ることが理解されるべきである。

【0090】

本明細書に開示される例示的な実施形態は、グルコースの濃度または別の検体の濃度もしくは存在を示す物体を測定するグルコースセンサの使用に関する。いくつかの実施形態では、グルコースセンサは、連続的なデバイス、例えば、皮下、経真皮 (transdermal)、経皮、非侵襲的、眼内、及び/または血管内 (例えば、静脈内) デバイスなどである。いくつかの実施形態では、本デバイスは、複数の断続的な血液サンプルを分析し得る。グルコースセンサは、酵素的、化学的、物理的、電気化学的、光学的、光化学的、蛍光ベース、分光測定、分光 (例えば、光吸収分光法、ラマン分光法など)、偏光、熱量測定、イオン導入、放射測定などを含む、任意のグルコース測定の方法を使用し得る。

10

【0091】

グルコースセンサは、侵襲的、低侵襲的、及び非侵襲的な検知技術を含む、宿主中の検体の濃度を示すデータ流を提供するための任意の既知の検出方法を使用し得る。データ流は、典型的には、患者またはヘルスケアの専門家 (例えば、医師) などの、センサを使用しているもよい使用者に有用な検体の値を提供するために使用される生データ信号である。

【0092】

説明及び実施例の大部分は宿主中のグルコースの濃度を測定することができるグルコースセンサに対して描かれているが、実施形態のシステム及び方法は、任意の測定可能な検体、上記の適切な検体のリストに適用され得る。下記に説明されるいくつかの例示的な実施形態は、埋め込み型グルコースセンサを利用する。しかしながら、本明細書に説明されるデバイス及び方法は、検体の濃度を検出し、検体の濃度を表す出力信号を提供することができる任意のデバイスに適用され得ることが理解されるべきである。

20

【0093】

1つの好ましい実施形態では、検体センサは、米国特許第6,001,067号及び米国特許公開第US-2005-0027463-A1号を参照して説明されるものなどの埋め込み型グルコースセンサである。別の好ましい実施形態では、検体センサは、米国特許公開第US-2006-0020187-A1号を参照して説明されるものなどの経皮的グルコースセンサである。また他の実施形態では、センサは、米国特許公開第US-2007-0027385-A1号、米国特許公開第US-2008-0119703-A1号、米国特許公開第US-2008-0108942-A1号、及び米国特許公開第US-2007-0197890-A1号に説明されるように、宿主の血管内に、または体外に埋め込まれるように構成される。1つの代替的实施形態では、連続グルコースセンサは、例えば、Sayらに対する米国特許第6,565,509号に説明されるものなどの経皮センサを備える。別の代替的实施形態では、連続グルコースセンサは、例えば、Bonnezらに対する米国特許第6,579,690号またはSayらに対する米国特許第6,484,046号を参照して説明されるものなどの皮下センサを備える。別の代替的实施形態では、連続グルコースセンサは、例えば、Colvinらに対する米国特許第6,512,939号を参照して説明されるものなどの詰め替え可能な皮下センサを備える。別の代替的实施形態では、連続グルコースセンサは、例えば、Schulmanらに対する米国特許第6,477,395号を参照して説明されるものなどの血管内センサを備える。別の代替的实施形態では、連続グルコースセンサは、Mastrotoたらに対する米国特許第6,424,847号を参照して説明されるものなどの血管内センサを備える。

30

40

【0094】

以下の説明及び実施例は、図面を参照して本実施形態を説明した。図面内では、参照番号は、本実施形態の要素を表示する。これらの参照番号は、対応する図面の特徴の考察に関連して下記に再現される。

50

システムの具体的な説明

【0095】

図1Aは、アンペロメトリック電気化学センサ技術を利用してグルコース濃度を測定する埋め込み型グルコースセンサ10を含む例示的な一実施形態の分解斜視図である。この例示的な実施形態では、本体12及びヘッド14は、電極16及びセンサ電子機器を収容し、それらは図2を参照して下記により詳細に説明される。3つの電極16は、センサ電子機器(図2)に動作可能に接続され、またクリップ19によって取着される検知膜17及び生体界面膜18によって覆われる。

【0096】

一実施形態では、3つの電極16は、ヘッド14から突出し、白金作用電極、白金対向電極、及び銀/塩化銀基準電極を含む。電極の上端は、検知膜17と電極16との間に配置された自由流動性流体相である電解質相(図示なし)と接触している。検知膜17は、例えば、グルコースオキシダーゼなどの酵素を含み、それは、電解質相を覆う。生体界面膜18は、検知膜17を覆い、また少なくとも部分的に、検知膜17の環境ストレス亀裂をもたらし得る外部の力からセンサ10を保護するのに役立つ。

10

【0097】

例証される実施形態では、対向電極は、作用電極において測定されている種によって発生する電流を平衡させるために提供される。グルコースオキシダーゼベースのグルコースセンサの場合、作用電極において測定されている種は、 H_2O_2 である。グルコースオキシダーゼは、以下の反応に従って酸素及びグルコースの過酸化水素及びグルコネートへの

20

変換を触媒する：

$$\text{グルコース} + O_2 \rightarrow \text{グルコネート} + H_2O_2$$

【0098】

代謝される各グルコース分子に関して生成物 H_2O_2 の比例的変化が存在するため、 H_2O_2 の変化は、グルコース濃度を決定するために監視され得る。作用電極による H_2O_2 の酸化は、周囲酸素、酵素によって発生する H_2O_2 、または対向電極における他の還元性種の還元によって平衡される。グルコースオキシダーゼ反応から生成される H_2O_2 は、作用電極の表面にてさらに反応し、2つのプロトン($2H^+$)、2つの電子($2e^-$)、及び1つの酸素分子(O_2)を生成する。

30

【0099】

図1B~1Cは、細長い導電性本体102を含む連続検体センサ100のインビボ部分の例示的な一実施形態を例証する。細長い導電性本体102は、コア110(図1B参照)と、コアを少なくとも部分的に包囲する第1の層112とを含む。第1の層は、作用電極(例えば、窓106内に位置する)と、多軸屈曲用に構成及び配列された作用電極の上に位置する膜108とを含む。いくつかの実施形態では、コア及び第1の層は、単一材料(例えば、白金)のものであり得る。いくつかの実施形態では、細長い導電性本体は、例えば、2つの導電性材料の複合体、または少なくとも1つの導電性材料と少なくとも1つの非導電性材料との複合体などの少なくとも2つの材料の複合体である。いくつかの実施形態では、細長い導電性本体は、複数の層を備える。特定の実施形態では、例えば、第1の材料で形成されたコアと第2の材料で形成された第1の層などの少なくとも2つの同心(例えば、環状)の層が存在する。しかしながら、いくつかの実施形態ではさらなる層が含まれ得る。いくつかの実施形態では、層は、同軸である。

40

【0100】

細長い導電性本体は、長く薄い、可撓性で強くてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、細長い導電性本体の最小寸法は、約0.1インチ、0.075インチ、0.05インチ、0.025インチ、0.01インチ、0.004インチ、または0.002インチ未満である。細長い導電性本体は図1B~1Cでは円形断面を有するように例証されているが、他の実施形態では、細長い導電性本体の断面は、卵形、長方形、三角形、多面体、星形、C形、T形、X形、Y形、不規則などであり得る。一実施形態では、導電性ワイヤ電極がコアとして用いられる。かかる被覆電極には、2つの追加的な導電層が追加され

50

てもよい（例えば、電氣的遮蔽のために提供される介在する絶縁層を伴う）。導電性層は、任意の好適な材料からなり得る。特定の実施形態では、ポリマーまたは他の結合剤中に導電性粒子（すなわち、導電性材料の粒子）を含む導電性層を用いることが望ましくあり得る。

【0101】

特定の実施形態では、細長い導電性本体を形成するために使用される材料（例えば、ステンレス鋼、チタン、タンタル、白金、白金 - イリジウム、イリジウム、特定のポリマーなど）は、頑丈で硬くあることができ、したがって破損に耐性がある。例えば、いくつかの実施形態では、細長い導電性本体の極限引張り強度は、約 80 k P s i ~ 約 500 k P s i である。別の例では、いくつかの実施形態では、細長い導電性本体のヤング係数は、約 160 G P a ~ 約 220 G P a である。また別の例では、いくつかの実施形態では、細長い導電性本体の降伏強度は、約 60 k P s i ~ 約 2200 M P a である。いくつかの実施形態では、センサの小径は、これらの材料に、ひいてはセンサ全体に可撓性を提供する（例えば、付与する、可能にする）。したがって、センサは、周辺組織によってそれに印加される反復される力に耐え得る。いくつかの実施形態では、センサの疲労寿命は、約 0 . 125 インチの屈曲半径において約 28 ° ~ 約 110 ° の少なくとも 1 , 000 屈曲周期である。

10

【0102】

構造的支持、弾力性、及び可撓性の提供に加えて、いくつかの実施形態では、コア 110（またはそれらの構成要素）は、作用電極からセンサ電子機器（図 2）への電気信号の電気伝導を提供し、それらは本明細書の他の部分に説明される。いくつかの実施形態では、コア 110 は、ステンレス鋼、チタン、タンタル、導電性ポリマーなどの導電性材料を含む。しかしながら、他の実施形態では、コアは、非導電性ポリマーなどの非導電性材料で形成される。また他の実施形態では、コアは、複数の材料の層を備える。例えば、一実施形態では、コアは、内側コア及び外側コアを含む。さらなる実施形態では、内側コアは、第 1 の導電性材料で形成され、外側コアは、第 2 の導電性材料で形成される。例えば、いくつかの実施形態では、第 1 の導電性材料は、ステンレス鋼、チタン、タンタル、導電性ポリマー、合金などであり、第 2 の導電性材料は、コアと第 1 の層との間に電気伝導を提供する、及び/または第 1 の層をコアに附着させるよう（例えば、第 1 の層がコア材料に良好に附着しない材料で形成される場合）に選択される導電性材料である。別の実施形態では、コアは、非導電性材料（例えば、非導電性金属及び/または非導電性ポリマー）で形成され、第 1 の層は、ステンレス鋼、チタン、タンタル、導電性ポリマーなどの導電性材料である。コア及び第 1 の層は、例えば、白金などの単一（または同一）の材料であり得る。当業者は、さらなる構成が可能であることを認識する。

20

30

【0103】

再び図 1 B ~ 1 C を参照すると、いくつかの実施形態では、第 1 の層 112 は、導電性材料で形成される。作用電極は、第 1 の層の表面の露出した部分である。したがって、第 1 の層は、作用電極のための好適な電気活性表面を提供するように構成された材料、例えば、限定されるものではないが、白金、白金 - イリジウム、金、パラジウム、イリジウム、グラファイト、炭素、導電性ポリマー、合金などの材料で形成される。

40

【0104】

図 1 B ~ 1 C に例証される通り、第 2 の層 104 は、第 1 の層 112 の少なくとも一部分を包囲し、それによって作用電極の境界を画定する。いくつかの実施形態では、第 2 の層 104 は、絶縁体としての機能を果たし、ポリイミド、ポリウレタン、パリレン、または任意の他の既知の絶縁材料などの絶縁材料で形成される。例えば、一実施形態では、第 2 の層は、第 1 の層上に配置され、作用電極が窓 106 を介して露出されるように構成される。別の実施形態では、コア、第 1 の層、及び第 2 の層を含む、細長い導電性本体が提供され、第 2 の層の一部分を除去し、それにより、それを通して作用電極の電気活性表面（例えば、第 1 の層の露出した表面）が露出される窓 106 を形成することによって、作用電極が露出される（すなわち、形成される）。いくつかの実施形態では、作用電極は、

50

第2及び(任意追加的に)第3の層の一部を除去することによって露出される(例えば、窓106が形成される)。(例えば、作用電極の電気活性表面を露出させるような)細長い導電性本体の1つ以上の層からのコーティング材料の除去は、手、エキシマーレーザー処理、化学エッチング、レーザーアブレーション、グリットブラストなどによって実施され得る。

【0105】

いくつかの実施形態では、センサは、導電性材料を含む第3の層114をさらに備える。さらなる実施形態では、第3の層は、基準電極を備えてもよく、それは、第2の層(例えば、絶縁体)上に適用される銀含有材料で形成されてもよい。銀含有材料は、例えば、市販のAg/AgClポリマーペースト、塗料、ポリマー系導電性混合物、及び/またはインクなどの多様な材料及び種々の形態の任意のものを含んでもよい。第3の層は、貼り付け/浸漬/コーティングステップを使用して、例えば、ダイ測定浸漬コーティングプロセスを使用して、処理され得る。例示的な実施形態では、Ag/AgClポリマーペーストは、本体を(例えば、メニスカスコーティング技術を使用して)浸漬コーティングし、次にダイを通して本体を引き出して、コーティングを精密な厚さに計測することによって、細長い本体に塗布される。いくつかの実施形態では、コーティングを所定の厚さに作り上げるために、複数のコーティングステップが使用される。かかる引き出し方法は、図1Bに描写されるデバイス内の電極のうちの1つ以上を形成するために利用され得る。

【0106】

いくつかの実施形態では、Ag/AgCl溶液またはペースト中の銀粒子(grain)は、約100ミクロン未満、または約50ミクロン未満、または約30ミクロン未満、または約20ミクロン未満、または約10ミクロン、または約5ミクロン未満である最大粒子寸法に対応する平均粒径を有し得る。Ag/AgCl溶液またはペースト中の塩化銀粒子は、約100ミクロン未満、または約80ミクロン未満、または約60ミクロン未満、または約50ミクロン未満、または約20ミクロン未満、または約10ミクロンである最大粒子寸法に対応する平均粒径を有し得る。銀粒子及び塩化銀粒子は、約0.01:1~2:1、または約0.1:1~1:1の塩化銀粒子:銀粒子の重量比で組み込まれてもよい。銀粒子及び塩化銀粒子は次に、溶液またはペーストを形成するために担体(例えば、ポリウレタン)と混合される。特定の実施形態では、Ag/AgCl構成成分は、Ag/AgCl溶液またはペースト全体の約10重量%~約65重量%、または約20%~約50%、または約23%~約37%を形成する。いくつかの実施形態では、Ag/AgCl溶液またはペーストは、(周囲条件下で)約1~約500センチポアズ、または約10~約300センチポアズ、または約50~約150センチポアズである粘度を有する。

【0107】

いくつかの実施形態では、基準電極用の銀含有材料を形成するために、Ag/AgCl粒子は、ポリウレタン、ポリイミドなどのポリマー中に混合される。いくつかの実施形態では、第3の層は、例えば、オープンまたは他の硬化プロセスを使用して硬化される。いくつかの実施形態では、その中に導電性粒子(例えば、炭素粒子)を有する流体透過性ポリマーの覆いが、基準電極及び/または第3の層上に塗布される。いくつかの実施形態では、絶縁材料の層は、銀含有材料の一部の上に位置する。

【0108】

いくつかの実施形態では、細長い導電性本体は、コアと第1の層との間に位置する1つ以上の中間層をさらに備える。例えば、いくつかの実施形態では、中間層は、絶縁体、導体、ポリマー、及び/または接着剤である。

【0109】

Ag/AgCl層の厚さと絶縁体(例えば、ポリウレタンまたはポリイミド)層の厚さとの比は、(例えば、意図される深さ以上に切り込み、それにより電気活性表面を非意図的に露出させるエッチングプロセスから生じる欠陥による)欠陥のあるセンサをもたらさないであろう特定の許容エラー(例えば、エッチングプロセスから生じる許容エラー)を可能にするように、制御されることが企図される。この比は、使用されるエッチングプ

10

20

30

40

50

プロセスの種類、それがレーザーアブレーションであるか、グリットブラストであるか、化学エッチングであるか、または何らかの他のエッチング方法であるかに応じて異なってもよい。Ag / AgCl層及びポリウレタン層を除去ためにレーザーアブレーションが実施される一実施形態では、Ag / AgCl層の厚さとポリウレタン層の厚さとの比は、約1 : 5 ~ 約1 : 1、または約1 : 3 ~ 約1 : 2であり得る。

【0110】

特定の実施形態では、コアは、非導電性ポリマーを含み、第1の層は、導電性材料を含む。かかるセンサ構成は、典型的には高価な材料を安価な材料に置き換えるという点で、低減された材料費を提供し得る場合がある。例えば、いくつかの実施形態では、コアは、例えば、白金、白金 - イリジウム、金、パラジウム、イリジウム、グラファイト、炭素、導電性ポリマー、及びそれらのアラウまたは組み合わせなどの導電性材料でコーティング及び/またはめっきされ得る、例えば、ナイロンまたはポリエステル繊維、ひも、またはコードなどの非導電性ポリマーで形成される。

10

【0111】

図1Cに例証される通り、センサはまた、作用電極の少なくとも一部分を覆う膜108も含む。

【0112】

外側絶縁体が配置される実施形態では、コーティングされたアセンブリ構造の一部が、例えば、手、エキシマレーザー処理、化学エッチング、レーザーアブレーション、グリットブラストなどによって、電気活性表面を露出させるために剥ぎ取られるか、または別様に除去され得る。あるいは、露出した電気活性表面積を維持するために、電極の一部が絶縁体を堆積させる前にマスキングされ得る。

20

【0113】

いくつかの実施形態では、作用電極の円周の電気活性表面を露出させるために、絶縁材料を通して放射状窓が形成される。さらに、基準電極の電気活性表面の断面が露出される。例えば、電気活性表面の断面は、外側絶縁層の堆積中にマスキングされるか、または外側絶縁層の堆積後にエッチングされ得る。いくつかの用途では、センサに対する細胞攻撃または細胞移動は、特に埋め込みの初日後に、低減されたデバイスの感度または機能を引き起こし得る。しかしながら、露出した電気活性表面がセンサの周りに円周方向に（例えば、放射状窓として）分配される場合、反応のために利用可能な表面積は、センサ信号に対するセンサの局所的な細胞侵入の効果を最小にするのに十分に分配され得る。あるいは、接線方向の露出した電気活性窓が、例えば、コーティングされたアセンブリ構造の一面のみを剥ぎ取ることによって、形成され得る。他の代替的实施形態では、電気活性表面がセンサの先端にて露出されるように、コーティングされたアセンブリ構造の先端に窓が提供され得る。電気活性表面を露出させるための他の方法及び構成も、同様に用いられ得る。

30

【0114】

いくつかの代替的实施形態では、例えば、3つの電極システム（作用、基準、及び対向電極）とさらなる作用電極（例えば、ベースライン減算電極として構成されるか、またはさらなる検体を測定するために構成される酸素を発生させるために使用され得る電極）など、さらなる電極がアセンブリ内に含まれ得る。その各々が参照により本明細書に援用される米国特許第7,081,195号、米国特許公開第US-2005-0143635-A1号、及び米国特許公開第US-2007-0027385-A1号は、さらなる作用、対向、及び基準電極を実装及び使用するためのいくつかのシステム及び方法を説明する。センサが2つの作用電極を備える一実現形態では、2つの作用電極は並置され、その周囲に基準電極が配置される（例えば、螺旋状に巻かれる）。2つ以上の作用電極が提供されるいくつかの実施形態では、作用電極は、センサの長さに沿って（例えば、基準電極、絶縁ロッド、または他の支持構造を包囲して）二重、三重、四十螺旋構成などで形成され得る。結果として得られる電極システムは、第1の作用電極がグルコース及びベースライン信号を含む第1の信号を測定するように構成され、さらなる作用電極がベースライン

40

50

信号のみからなるベースライン信号を測定するように構成される、適切な膜システムと共に構成され得る。これらの実施形態では、第2の作用電極は、第1の作用電極に実質的に類似であるが、その上に配置された酵素を伴わずに構成されてもよい。このようにして、それらの全体が参照により本明細書に援用される米国特許公開第US - 2005 - 0143635 - A1号、米国特許公開第US - 2007 - 0027385 - A1号、及び米国特許公開第US - 2007 - 0213611 - A1号、及び米国特許公開第US - 2008 - 0083617 - A1号に説明されるように、ベースライン信号が、差信号、すなわち、信号上のベースラインまたは干渉種内のゆらぎに実質的にさらされないグルコースのみの信号を発生させるために、第1の信号から決定及び減算され得る。

【0115】

10

2つの作用電極を含むいくつかの電極システム、すなわち、いくつかの二重電極システムでは、作用電極は、時として互いに僅かに異なる場合があることが見出されている。例えば、2つの作用電極は、単一の設備から製造される場合でさえも、制作中の環境条件（例えば、温度、湿度）に対する電極の感度が高いため、厚さまたは透過性が僅かに異なる場合がある。したがって、二重電極システムの作用電極は、時として多様な拡散、膜厚さ、及び拡散特性を有する場合がある。その結果、上述の差信号（すなわち、第1の信号からベースライン信号を減ずることにより発生するグルコースのみの信号）は、完全に性格ではない場合がある。これを和らげるために、いくつかの二重電極システムでは、両作用電極は、生体保護（bioprotective）層を各々含む1つ以上の膜と共に制作されてもよいことが企図され、これは本明細書の他の部分により詳細に説明される。

20

【0116】

検知領域は、多様な電極構成のうちの任意のものを含んでもよいことが企図される。例えば、いくつかの実施形態では、1つ以上のグルコース測定作用電極に加えて、検知領域はまた、基準電極、または作用電極と関連付けられる他の電極を含んでもよい。これらの特定の実施形態では、検知領域はまた、1つ以上の任意追加的な補助作用電極と関連付けられる別個の基準または対向電極を含んでもよい。他の実施形態では、検知領域は、グルコース測定作用電極、補助作用電極、2つの対向電極（各作用電極に対して1つ）、及び1つの共有基準電極を含んでもよい。また他の実施形態では、検知領域は、グルコース測定作用電極、補助作用電極、2つの基準電極、及び1つの共有対向電極を含んでもよい。

【0117】

30

米国特許公開第US - 2008 - 0119703 - A1号及び米国特許公開第US - 2005 - 0245799 - A1号は、異なる身体の中で連続センサを使用するためのさらなる構成を説明する。いくつかの実施形態では、センサは、宿主中への経皮的埋め込みのために構成される。代替的实施形態では、センサは、末梢静脈または動脈などの循環系内への挿入のために構成される。しかしながら、他の実施形態では、センサは、限定されるものではないが、大動脈などの中央循環系内への挿入のために構成される。また他の実施形態では、センサは、例えば、限定されるものではないが、血管への体外アクセスを提供する血管内アクセスデバイス、静脈内流体注入システム、体外血液化学分析デバイス、透析機、心肺機（すなわち、心臓の手術中、心臓が停止している間に血液循環及び酸素化を提供するために使用されるデバイス）などの体外循環系内に設置され得る。また他の実施形態では、センサは、米国特許第6,001,067号に説明される通り、完全に埋め込み型であるように構成され得る。

40

【0118】

図2は、一実施形態におけるセンサ電子機器の1つの可能な構成を例証するブロック図である。本実施形態では、ポテンショスタット20が示され、それは、電極システムに動作的に接続され、電極に電圧を提供し、それはセンサにバイアスをかけて、宿主中の検体濃度を示す電流値の測定を可能にする（アナログ部分とも称される）。いくつかの実施形態では、ポテンショスタットは、電流を電圧に翻訳する抵抗（図示なし）を含む。いくつかの代替的实施形態では、電流 - 周波数変換器が提供され、それは、例えば、電荷計数デバイスを使用して、測定された電流を連続して積算するように構成される。例証される実

50

施形態では、A/D変換器21は、アナログ信号を処理のために「計数」にデジタル化する。したがって、結果として得られる計数での生データ流は、ポテンショスタット20によって測定される電流に直接関係する。

【0119】

プロセッサモジュール22は、センサ電子機器の処理を制御する中央制御ユニットである。いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、マイクロプロセッサを含むが、本明細書に説明される通り、マイクロプロセッサ以外のコンピュータシステムが使用されてもよく、例えば、ASICがセンサの中央処理の一部または全部のために使用され得る。プロセッサは、典型的には半永久的なデータ記憶を提供し、例えば、センサ識別子(ID)などのデータを記憶し、データ流を処理するようにプログラムする(例えば、本明細書の他の部分により詳細に説明されるものなど、データの平滑化及び/または信号アーチファクトの置換のためにプログラムする)。プロセッサは、例えば、最近のセンサデータを一時的に記憶するために、システムのキャッシュメモリのために追加的に使用され得る。いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、種々のタイプのROM、RAM、フラッシュメモリなどのメモリ記憶構成要素を備える。例示的な一実施形態では、ROM23は、半永久的なデータ記憶を提供し、例えば、センサ識別子(ID)などのデータを記憶し、データ流を処理するようにプログラムする(例えば、本明細書の他の部分に説明されるものなど、信号アーチファクトの検出及び/または置換のためにプログラムする)。例示的な一実施形態では、RAM24は、例えば、最近のセンサデータを一時的に記憶するために、システムのキャッシュメモリのために使用され得る。

【0120】

いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、例えば、IIRまたはFIRフィルタなどの、A/D変換器からの生データ流を平滑化するように構成されたデジタルフィルタを備える。概して、デジタルフィルタは、所定の時間間隔(サンプル速度とも称される)でサンプリングされたデータをフィルタリングするようにプログラムされる。ポテンショスタットが個別の時間間隔で検体を測定するように構成されたいくつかの実施形態では、これらの時間間隔は、デジタルフィルタのサンプル速度を決定する。ポテンショスタットが、例えば、電流-周波数変換器を使用して検体を連続して測定するように構成されるいくつかの代替的实施形態では、プロセッサモジュールは、取得時間とも称される所定の時間間隔でA/D変換器からのデジタル値を要求するようにプログラムされ得る。これらの代替的实施形態では、プロセッサによって得られる値は、電流測定の連続性のため、取得時間にわたって有利に平均される。したがって、取得時間は、デジタルフィルタのサンプル速度を決定する。好ましい実施形態では、プロセッサモジュールは、プログラム可能な取得時間と共に構成され、すなわち、A/D変換器からデジタル値を要求するための所定の時間間隔は、プロセッサモジュールのデジタル回路内に使用者によってプログラム可能である。約2秒~約512秒の取得時間が好ましいが、任意の取得時間がプロセッサモジュール内にプログラムされ得る。プログラム可能な取得時間は、ノイズ濾過、タイムラグ、及び処理/電池電力の最適化において有利である。

【0121】

好ましくは、プロセッサモジュールは、例えば、下記により詳細に説明されるような受信機へのRF送信など、外部の供給源への送信のためにデータパケットを構築するように構成される。概して、データパケットは、センサIDコード、生データ、フィルタリングされたデータ、及び/またはエラー検出もしくは訂正を含み得る複数のビットを含む。プロセッサモジュールは、生及び/またはフィルタリングされたデータの任意の組み合わせを送信するように構成され得る。

【0122】

電池25は、プロセッサ22に動作的に接続され、センサ(例えば、100)のための必要な電力を提供する。一実施形態では、電池は、リチウム二酸化マンガン電池であるが、任意の適切なサイズの電力供給された電池が使用され得る(例えば、AAA、ニッケル-カドミウム、亜鉛-炭素、アルカリ、リチウム、ニッケル-金属水素化物、リチウム-

10

20

30

40

50

イオン、空気 - 亜鉛、亜鉛 - 酸化水銀、銀 - 亜鉛、または密閉型)。いくつかの実施形態では、電池は、再充電可能である。いくつかの実施形態では、複数の電池が、システムに電力を供給するために使用され得る。また他の実施形態では、受信機は、例えば、誘導結合を介して経皮的に電力を供給され得る。石英結晶 26 は、プロセッサ 22 に動作的に接続され、コンピュータシステム全体のためのシステム時間を維持する。

【0123】

RF モジュール、(例えば、RF 送受信機) 27 は、プロセッサ 22 に動作可能に接続され、センサ(例えば、100)から受信機(図3及び4参照)にセンサデータを送信する。ここではRF送受信機が示されているが、いくつかの他の実施形態は、受信機への無線接続よりもむしろ有線接続を含み得る。第2の石英結晶 28 は、RF送受信機からのデータ送信を同期させるためのシステム時間を提供する。送受信機 27 は他の実施形態では送信機に置き換えられ得ることに留意されたい。しかしながら、いくつかの代替的实施形態では、データを送信及び/受信するために、光学的、赤外線放射(IR)、超音波などの他の機構が使用され得る。

【0124】

いくつかの実施形態では、信号アーチファクト検出器 29 が提供され、それは、酸素検出器 29a、pH 検出器 29b、温度検出器 29c、及び圧力/ストレス検出器 29d のうちの1つ以上を含み、信号アーチファクト及び故障/エラー検出及び判別に関してより詳細に説明される。いくつかの実施形態では、信号アーチファクト検出器 29 は、プロセッサに動作的に接続された別個のエンティティ(例えば、温度検出器)であり、一方、他の実施形態では、信号アーチファクト検出器は、プロセッサの一部であり、電極からの読み取りを利用して、例えば、信号故障及びアーチファクトを検出することに留意されたい。上述の説明はすべての判別がセンサ内で生じるいくつかの実施形態を含んではいるが、他の実施形態は、本明細書の他の部分により詳細に説明される通り、センサ及び/または受信機電子機器(例えば、プロセッサモジュール)内で信号故障を検出するためのシステム及び方法を提供する。

受信機

【0125】

図3A~3Dは、それぞれ、第1、第2、第3、及び第4の実施形態における、そのユーザーインターフェース上に推定グルコース値の表現を含む受信機 30 の概略図である。受信機 30 は、本明細書に説明されるものなど、グルコースセンサ(例えば、100)からのセンサデータを受信、処理、及び表示するためのシステムを備える。具体的には、受信機 30 は、例えば、携帯電話型デバイスであることができ、物理的ボタン 32 及びディスプレイスクリーン 34 を有するユーザーインターフェース、ならびに起動またはクリックされると1つ以上の機能を実施する1つ以上の入力/出力(I/O)デバイス、例えば、1つ以上のボタン 55 及び/またはスイッチ 57 などを備える。例証される実施形態では、電子デバイスは、スマートフォンであり、ディスプレイ 34 は、タッチスクリーンを備え、それはI/Oデバイスとしても機能する。いくつかの実施形態では、ユーザーインターフェースはまた、キーボード、スピーカ、及び振動子も含み得る。受信機またはスマートフォンの機能はまた、タブレットコンピュータ、または同様のデバイス上で実行するアプリケーション内の機能としても実装され得る。他の実施形態では、受信機は、スマートフォン以外のデバイス(単数または複数)、例えば、スマートウォッチ、タブレットコンピュータ、ミニタブレットコンピュータ、手持ち式の携帯情報端末(PDA)、ゲーム機、マルチメディアプレイヤー、装着型デバイス、例えば、上記に説明されるものなど、自動車または他の車両内のスクリーン、専用受信機デバイスなどを備えてもよい。

【0126】

図3Aは、受信機 30 がそのユーザーインターフェース上に推定グルコース値の数値表現を示す第1の実施形態を例証する。図3Bは、受信機 30 がそのユーザーインターフェース上に推定グルコース値及び概ね1時間の履歴傾向データを示す第2の実施形態を例証する。図3Cは、受信機 30 がそのユーザーインターフェース上に推定グルコース値及び概ね3

10

20

30

40

50

時間の履歴傾向データを示す第3の実施形態を例証する。図3Dは、受信機30がそのユーザインターフェース上に推定グルコース値及び概ね9時間の履歴傾向データを示す第4の実施形態を例証する。いくつかの実施形態では、使用者は、図3A~3Dに示されるスクリーンの一部または全部を通じて、物理的ボタンまたはタッチスクリーンインターフェース上に実装されたボタンを使用して切り替え得る。いくつかの実施形態では、使用者は、それらのユーザインターフェース上に表示される出力のタイプを対話形式で選択することができるであろう。他の実施形態では、センサ出力は、代替的な構成を有し得る。

【0127】

図4は、例えば、スマートフォン、電子機器などの受信機の1つの可能な構成を例証するブロック図である。受信機は、上記の図3A~3Dを参照して説明されるものなどの構成を備えることに留意されたい。あるいは、受信機は、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、携帯情報端末(PDA)、(受信機に対してローカルまたは遠隔な)サーバなどを含む、他の構成を備え得る。いくつかの実施形態では、受信機は、受信機からデータをダウンロードするために、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、PDA、(受信機に対してローカルまたは遠隔な)などに(有線または無線接続を介して)接続するように適合され得る。いくつかの代替的实施形態では、受信機及び/または受信機電子機器は、センサ(例えば、100)及び受信機電子機器が直接的に一緒に稼働する、及び/またはデータ処理資源を共有することを可能にする様式で、センサ内に收容されるか、またはセンサに直接接続され得る。したがって、受信機の電子機器(またはセンサ及び/または受信機電子機器の任意の組み合わせ)は、概して「コンピュータシステム」と称され得る。

10

20

【0128】

石英結晶40は、データ流(例えば、RF送受信機から送信される生データ流)を受信し、同期させるように一緒に機能するRF送受信機41に動作的に接続される。受信されると、プロセッサ42は、下記に説明される通り、信号を処理する。

【0129】

プロセッサ42は、プロセッサモジュールとも称され、例えば、データの記憶、データ流の分析、検体センサデータの較正、検体値の予測、予測検体値と対応する測定検体値との比較、予測検体値の変動の分析、データのダウンロード、検体値、プロンプト、メッセージ、警告、アラームなどを提供することによるユーザインターフェースの制御などの処理を実施する中央制御ユニットである。プロセッサは、本明細書に説明される処理を実施するハードウェア及びソフトウェアを含み、例えば、フラッシュメモリは、永久または半永久的なデータ記憶を提供し、センサID、受信機IDなどのデータを記憶し、データ流を処理するようにプログラムし(例えば、本明細書の他の部分に説明される予測及び他のアルゴリズムを実施するためにプログラムする)、ランダムアクセスメモリ(RAM)は、システムのキャッシュメモリを記憶し、データ処理に役立つ。

30

【0130】

例示的な一実施形態では、プロセッサは、ROM43内に記憶される較正アルゴリズムなどの処理を提供するマイクロプロセッサである。ROM43は、プロセッサ42に動作的に接続され、半永久的なデータ記憶を提供し、受信機IDなどのデータを記憶し、データ流を処理するようにプログラムする(例えば、本明細書の他の部分に説明される較正及び他のアルゴリズムを実施するためにプログラムする)。この例示的な実施形態では、RAM44は、システムのキャッシュメモリのために使用され、データ処理に役立つ。

40

【0131】

電池45は、プロセッサ42に動作的に接続され、受信機のための電力を提供する。一実施形態では、電池は、標準AAAアルカリ電池であるが、任意の適切なサイズの電力供給された電池が使用され得る。いくつかの実施形態では、複数の電池が、システムに電力を供給するために使用され得る。石英結晶46は、プロセッサ42に動作的に接続され、コンピュータシステム全体のためのシステム時間を維持する。

【0132】

50

ユーザインターフェース 47 は、キーボード 2、スピーカ 3、振動子 4、バックライト 5、液晶ディスプレイ (LCD 6)、及び物理的ボタンまたはタッチスクリーンインターフェース上のボタンとして実装されてもよい 1 つ以上のボタン 7 を備える。ユーザインターフェース 47 を備える構成要素は、使用者と対話するように制御を提供する。キーボード 2 は、例えば、食事時間、運動、インスリン投与、及び基準グルコース値などの彼自身 / 彼女自身に関する使用者情報の入力を可能にし得る。スピーカ 3 は、例えば、現在の及び / または予測される高及び低血糖条件などの条件に関する聴覚信号または警報を提供し得る。振動子 4 は、例えば、上記のスピーカに関して説明されるものなどの理由による触覚信号または警報を提供し得る。バックライト 5 は、例えば、微光条件で使用者が LCD を読み取るのを助けるために提供され得る。LCD 6 は、例えば、図 3 A ~ 3 D に例証されるものなどの視覚的データ出力を使用者に提供するために提供され得る。ボタン 7 は、例えば、切り替え、メニュー選択、オプション選択、モード選択、及びリセットを提供し得る。

10

【0133】

いくつかの実施形態では、プロンプトまたはメッセージ、例えば、基準検体値の要求、療法の推奨、予測検体値からの測定検体値の偏差などが、使用者に情報を伝達するためにユーザインターフェース上に表示され得る。さらに、プロンプトは、較正または較正のトラブルシューティングを通じて使用者を誘導するために表示され得る。

【0134】

いくつかの実現形態では、連続検体センサシステムは、宿主のグルコースレベルを連続して監視するための Dexcom G4 (登録商標) 白金グルコースセンサと Dexcom, Inc. から市販されている送信機とを含む。

20

【0135】

いくつかの実施形態では、システムは、例えば、CGM アプリケーションなどの種々のアプリケーションを実行してもよく、それは、インターネット及び / またはセルラーネットワークなどを介して受信機または他の電子デバイスにダウンロードされてもよい。種々のアプリケーションに関するデータは、デバイスと 1 つ以上の他のデバイス / システムとの間で共有され、またクラウドもしくはネットワーク記憶装置によって、及び / または 1 つ以上の他のデバイス / システム上に記憶されてもよい。この CGM アプリケーションは、故障判別及び応答処理モジュールを含んでもよく、及び / または故障判別及び矯正機能及び下記に説明される方法を動作させるのに十分な処理を含んでもよい。

30

データ及び状況に基づいた故障判別及び応答処理の概論

【0136】

図 5 を参照すると、フロー図 50 は、本原理による一般的な方法を例証する。本方法は概して、例えば、CGM などの検体濃度モニタなどからの監視デバイスからの信号の受信を含む (ステップ 52)。この信号は、その信号が計数を表し、顕著な処理がほとんどまたは全く生じていないという意味で、「生」であってもよい。本方法はまた、概して患者環境及び臨床背景に関する情報である臨床状況情報の受信を含む (ステップ 54)。例えば、糖尿病の管理のために、適切な臨床状況情報は、摂取される食事、送達されるインスリン、患者の運動、患者の体温、臨床的グルコース値 (生信号値と区別される) などを含んでもよい。次に、信号、臨床状況、またはそれらの両方に基づいて故障が検出され、それらの一方または両方は、応答処理においてさらに役割を果たしてもよい。

40

【0137】

適切な故障判別は、特に、使用者に表示されるように、不正確な臨床的グルコース値の防止において重要である。不正確な値は、使用者に不適切な行為をとらせる場合があり、予測アルゴリズムまたは閉ループアルゴリズムの性能を損なう場合があり、また使用者の彼らの GCM センサへの信頼を損なう。

【0138】

本原理による方法において、故障は次に、検出、決定、または判別され (ステップ 56)、集合的に「判別される」。故障は、受信される信号にのみ基づいてか、または受信さ

50

れる信号と受信される臨床状況との両方に基づいて判別されてもよい。次に、応答処理が生じてもよく（ステップ58）、その応答処理は、別個の変数またはパラメータとして判別された故障及び臨床状況に基づいてもよく、または判別された故障にのみ基づいてもよい（この場合、臨床状況は判別において役割を果たしている）。本方法の特別な場合では、受信される信号、または受信される信号及び臨床状況データは、故障の分類を判別するために用いられてもよく、応答処理は、故障の分類に基づいて生じてもよい。他の特別な場合も、同様に理解されるであろう。これらの一般的な原理は、例と共にここでより詳細に説明される。

受信される信号及び臨床状況

【0139】

10

上記の通り、本原理によるシステム及び方法は概して、1つ以上の受信される信号であって、それらのうちの1つは概して、例えば、グルコース濃度などの検体濃度などの生センサ信号に関する、1つ以上の受信される信号、及び例えば、患者に関する他の生理的データ、患者環境に関するデータ（活動レベル、パターン、時刻など）の臨床状況に関するデータに基づいて故障判別及び応答処理方法を行う。これらの態様の各々は、下記により詳細に説明される。

センサ信号分析 / 他の信号

【0140】

図6は、受信された信号62、及びその信号の判別の方法の態様を例証する。初めに、故障判別及び応答処理方法は、生信号64に基づいてもよく、それは、センサ電極によって測定され、時間に関する無校正の計数の形態である。

20

【0141】

次に、本方法は、処理された生信号66に基づいてもよいが、この場合、処理は、臨床値決定で使用されるような検体濃度値の決定と無関係であるか、またはそれに先行する。換言すれば、処理は、生信号計数の、例えば、糖尿病管理などの患者管理に有意義な単位への、例えば、 mg/dL または mmol/L で表される値としての翻訳と無関係であるか、またはそれに先行する。換言すれば、処理された生信号は、校正されておらず、それ自体は臨床値決定に有用ではない。

【0142】

信号66上に実施される処理は、非グルコース関連アーチファクトにより信号内に収差が生じ得るため、実施される。単純平均または他の処理は、信号自体内の重要なグルコース濃度データを失うことなくかかるアーチファクトの信号を常にグリッドし得るわけではない。

30

【0143】

臨床値への生信号の変換と無関係な信号処理の1つの例としては、ノイズフィルタリングに関する処理が挙げられる。かかる処理は、ノイズがより多くまたはより少なくフィルタリングされている信号68をもたらす。ノイズフィルタリングの種々の態様は、下記により詳細に説明される。ノイズフィルタリングのための具体的な処理ステップの詳細は、本出願の譲受人によって所有され、その全体が参照により本明細書に援用される2012年9月4日に発行された米国特許第8,260,393号に提供される。

40

【0144】

例えば、図6B~6Dに例証されるノイズフィルタリングの特定の実現形態では、フィルタリングは、異なるレベルの平滑度を達成するために異なる変化速度で異なって実施される。より詳細には、所与の受信信号に関して、信号内のノイズの規模が時間窓にわたって測定され、次にその信号に関する変化の速度が、類似の時間窓にわたって測定される。フィルタリングによってノイズを完全に除去することが可能である一方、エラーはその間にも作成され、エラーは、変化の速度にフィルタリングされる遅延を乗じたものに等しい。使用者に平滑なデータを提示することが好ましいため、可能な最長遅延が、最大平滑度に関して選ばれてもよい。換言すれば、フィルタ遅延は、ノイズの規模を変化の速度で除したものに等しくなるように選ばれる。このようにして、最小エラーが最大平滑度と共に

50

達成される。図 6 B 及び 6 C は、異なる変化速度であるが同一のノイズの規模を有する 2 つの例を例証する。結果として得られるフィルタ長さも例証される。したがって、1 つのタイプの応答処理では、フィルタ遅延は、ノイズの規模、また場合により信号の変化の速度などの少なくとも 1 つの信号特性に基づいて変更される。

【 0 1 4 5 】

別の実現形態では、また図 6 D を参照すると、信号の正確さに基づいてではなく、むしろデータ品質の使用者の知覚に基づいて、平滑化のレベルに関して閾値が設定されてもよい。信号の特性が、測定されてもよい。1 つの事例では、3 次微分特性（すなわち、「ジャーク」）が、使用者によって知覚される通りに信号品質を示すように示されており、これは、即時で容易に測定可能であるため、特にサンプリングが、例えば、30 秒毎など頻繁に生じるときに、有用な特性である。変動するジャークレベルを伴う信号のセットが、使用者に表示されてもよく、使用者は、例えば、最も有益なデータを使用者に送達する信号など、どの信号を彼らが見たいかを選択してもよい。選択を監視することによって、使用者にとって許容可能であるかまたは許容し難いジャークレベルに関して、決定がなされてもよい。かかるシステムにおいてさえも、信号平滑度に関する使用の期待を満たすために、あるレベルの最大フィルタリングが実施されてもよい。

10

【 0 1 4 6 】

フィルタリングに加えて、臨床値への生信号の変換とは無関係の他のタイプの信号処理も、理解されるであろう。

【 0 1 4 7 】

受信された信号 6 2、生信号 6 4、または処理された信号 6 6 は次に、臨床状況情報及び/または他の信号の使用を伴ってまたは伴わずに、その中の故障を判別するために分析され、故障に関するデータを含む結果 7 2 が獲得され、応答処理がそれに基づいてもよい。分析及び判別の詳細が、ここに説明される。概して、例示的な実現形態は、信号データを受信し、その信号データを故障判別基準に対して比較して、故障情報を決定または判別してもよい。

20

【 0 1 4 8 】

他の信号 7 4 が、受信された生検体（例えば、グルコース）電極信号のものに加えて、判別分析に用いられてもよい。かかる他の信号は、センサ及び関連電子機器の温度、センサ及び構成要素のインピーダンス、センサが直面するバックグラウンドノイズなどに関するものを含む。例えば、図 7 を参照すると、時間 1 0 9 に対してプロットされた生信号軸 1 0 5 及び温度軸 1 0 7 を有するグラフ 1 0 1 が例証される。温度が上昇すると、その 1 つの可能性のある効果は、信号の漸進的な増加または減少を引き起こし、この増加または減少は、実際のグルコースレベルとは無関係である。例えば、mg / d L での、温度効果を伴わない実際のグルコース値を表す生データトレース 1 1 3 が例証される。トレース 1 1 5 も例証され、このトレースは、上昇した内部センサ温度の場合の生データを表し、高温は、信号の漸進的な増加を引き起こす（したがって、トレースの分離を引き起こす）。上昇したセンサ温度と増加した信号との間の相関を確立することにより、上昇したセンサ温度は、判別分析における入力として使用され得る。

30

【 0 1 4 9 】

別の例として、酸素センサなどの他の構成センサからの信号が、故障判別に用いられてもよい。例えば、圧迫故障（下記により詳細に説明される）のため、グルコースセンサ信号が遮断されると、圧迫故障はまた、酸素センサも遮断するはずである。例は、図 8 A のグラフ 1 2 2 によって示され、この場合、生信号値は軸 1 2 6 上の時間に対して軸 1 2 4 上にプロットされる。生信号値 1 3 2 は、酸素センサ値 1 2 8 と共に例証される。生信号値 1 3 2 は、酸素センサ値 1 2 8 と同じ時間またはその近くで降下する。したがって、両センサ上の遮断された信号の検出は、圧迫によって引き起こされる故障のより高い見込みを導く。

40

【 0 1 5 0 】

再び図 6 を参照すると、他の信号 7 4 の使用の別の例として、基準電極からの信号が故

50

障判別方法において用いられてもよい。例えば、基準電極信号がドリフトまたはシフトする場合、それは、基準検体が減少していることを示してもよい。これらの場合では、基準電極によって決定される値は、特に酸素感受性となる。したがって、基準電極値がドリフトする、及び/または高度に酸素感受性になる場合、基準検体の枯渇の故障が、判別されてもよい。例は図 8 B のグラフ 1 3 4 によって示され、この場合、縦座標が基準電極信号を表し、横座標は時間であり、曲線 1 3 8 は、基準信号電極電位の下方の漸進的なドリフトを例証する。かかる場合、応答処理は、基準バイアスのシフトを検出するために、電位掃引の実行を含んでもよい。かかる電位掃引は、自己診断ルーチン一式の一部であってもよく、また下記により詳細に説明される。

【 0 1 5 1 】

10

他の信号 7 4 の使用のまた別の例として、薬剤用の埋め込み型ポンプが用いられる場合、データは、圧力に関するデータを含むポンプ挿入セットから獲得されてもよい。かかるデータは、故障判別において有利に用いられてもよい。この点に関して、ポンプが用いられる場合、瘢痕組織が成長することがあり、かかる瘢痕組織は薬剤の送達を妨げることに留意されたい。ポンプ内部のステッパモータを動作させるために、またはポンプ内部のステッパモータの動作を開始させるために必要とされる圧力の高速サンプリングまたは他のかかる定量化を使用して、プロフィールが、瘢痕組織の量に対して必要とされる圧力から構成されてもよく、またプロフィールは、その使用者向けに設定されてもよい。このようにして、瘢痕組織形成の故障プロフィールが発展されてもよく、またその故障プロフィールは、温度の信号などのさらなる信号として、故障判別のための信号基準として使用されてもよい。換言すれば、瘢痕形成の信号特性またはテンプレートが決定されてもよく、その信号特性またはテンプレートが評価される信号内に見られる場合、瘢痕組織の故障が判別される。故障が判別されると、それは、送達及び/またはポーラス送達を調節するために使用され、また未来の送達に適用されてもよい。さらに、その故障は、閉塞を未然に防ぐために使用されてもよい。

20

【 0 1 5 2 】

他の信号 7 4 の使用のまた別の例として、インピーダンス測定に関連する信号が、(例えば、宿主中の)信号または作用電極と(例えば、皮膚上の)外部電極との間に用いられてもよく、それは、基準電極と同じであってもよく、または同じでなくてもよい。この方法では、電気化学的インピーダンスが、生理的環境と信号電極との間で測定されてもよい。さらにより重要なことに、かかる電気化学的インピーダンスの増加または減少などの変化は、故障判別において用いられてもよい。かかるインピーダンス測定のさらなる詳細は、下記に説明される。

30

【 0 1 5 3 】

次に、種々の技術の分類 7 6 が、それら自身の種々の技術のセット 7 8 と共に考察される。実現形態によると、特定の技術または技術群が、分類 7 6 から、またはセット 7 8 から用いられてもよい。これらの技術のほとんどでは概して、信号内の正規分散を考慮して、信号(または信号変換)が、期待または予測されるものから所定の量を超えて外れているかを、より具体的には、かかる偏差が所定の信頼水準を用いて決定される場合に、検出するステップが含まれる。信号内の正規分散、及びそれらの信頼水準、及びそれらの算出の態様は、米国特許公開第 US - 2 0 0 9 - 0 1 9 2 3 6 6 - A 1 号及び米国特許公開第 US - 2 0 1 4 - 0 2 7 8 1 8 9 - A 1 号に説明され、それらの両方は、本出願の譲受人に譲渡され、それらの全体が参照により本明細書に援用される。

40

【 0 1 5 4 】

分類 7 6 は、時間ベースの技術 8 2、周波数ベースの技術 8 4、及び時間 - 周波数(「ウェーブレット」)ベースの技術 8 6 を含む。時間ベースの技術 8 2 は、最も高速であると見なされる場合が多い。分析は、複数の技術分類を使用して実施されてもよいことが理解されるであろう。種々のタイプの技術が、ここに説明される。

【 0 1 5 5 】

例えば、生信号分析 8 8 のステップが実施されてもよく、そのステップは、時間ドメイ

50

ンまたは周波数ドメイン内で実施されてもよい。このステップは、概して実施される他のステップの先駆けとみなされてもよく、またはそれに対して一般的である。例えば、特定の故障は、特定のそれぞれの広く普及したノイズ周波数値を導き、それは次に、それらの判別に使用され得るため、かかる生信号分析 88 は、ノイズの周波数の分析を含んでもよい。同じ方法で、ノイズは、高振幅 / 低振幅、高周波数 / 低周波数などの 2 値状態に分割されてもよく、かかる 2 値状態は、故障判別に用いられてもよい。データの平滑度またはその欠如が、生信号分析を使用する故障判別に用いられてもよい。例えば、平滑度の欠如は、故障の存在を示す場合があり、またその逆の場合もある。図 8 C のグラフ 142 を参照すると、生信号値 144 が、ノイズ区域 146 と共に例証される。全ての他の因子が等しければ、故障は、曲線の残りの部分よりもノイズ区域 146 において生じたという可能性がより高い。この同じ決定は、周波数分析からも生じるであろう。

10

【 0 1 5 6 】

生理に関係していない信号の変化は、生信号分析によって検出されてもよい。例えば、グルコースの生理的变化速度に関して最大値及び最小値が存在し、最大値よりも大きい、または最小値よりも小さい変化速度が測定される場合、それは故障を示してもよい。例えば、図 8 D のグラフ 148 を参照すると、生信号値 152 が急減 154 と共に例証される。急減 154 は、生理的システムにおいて潜在的または日常的に直面されるであろう規模より大きい規模のものであってもよく、例えば、使用者の生信号値は、かかる降下（または反対に、正常な生理的閾値を上回る上昇）を示すことは期待されないであろう。生理的基準は、特定の患者またはセットまたは患者からの先験的な日付に基づいて決定されてもよく、また例えば、その人物の正常なグルコースプロフィールに対してさらに個別化されてもよい。したがって、非生理的な明らかなグルコース変化は、故障として判別されてもよい。

20

【 0 1 5 7 】

信号アーチファクトの方向も、生信号分析の一部として考慮されてもよい。例えば、下記により詳細に説明される通り、検体濃度がノイズを伴う急激な下向きの傾向を有する場合、それは、圧迫または「降下回復」の故障と関連付けられてもよい。例は、図 8 D 中の区域 154 によって示される曲線の部分に示される。同様に、生信号がノイズを伴う急激な上向きの傾向を有する場合、それは、例えば、送信機の接触面積への水の侵入による電氣的短絡の故障と関連付けられてもよい。

30

【 0 1 5 8 】

再び図 6 を参照すると、生信号分析 88 に関係する他の信号処理も、同様に理解され、例えば、高域フィルタ、低域フィルタ、及び整合フィルタなど、複素周波数ベースの分析を含むものが挙げられる。

【 0 1 5 9 】

同様に、生信号データがフィルタリングされた信号データと相対して分析される残留信号分析 92 のステップが実施されてもよい。より詳細には、信号情報コンテンツの検査または評価を含む故障判別のためのまた別の方法では、フィルタリングされた（例えば、平滑化された）データが、（例えば、センサ電子機器内または受信機電子機器内の）生データと比較される。1つのかかる実施形態では、信号「残留部」が、フィルタリングされたデータと生データとの間の差として算出される。例えば、ある時点（または単一の生値と単一のフィルタリングされた値とによって表されるある期間）において、フィルタリングされたデータが 50, 000 計数にて測定されることができ、生データが 55, 500 計数にて測定されることができ、これは、5, 500 計数の信号残留部をもたらすであろう。いくつかの実施形態では、残留部がそのレベルを超過するときに、データ信号内の第 1 のレベルのノイズ（例えば、信号アーチファクト）を表す閾値が設定され得る（例えば、5000 計数）。同様に、データ信号内の第 2 のレベルのノイズを表す第 2 の閾値も設定され得る（例えば、8, 000 計数）。さらなる閾値及び / またはノイズ区分けは、当業者によって認識されるように定義され得る。その結果、信号フィルタリング、処理、及び / または決定の表示は、これらの条件に（例えば、所定のレベルのノイズ）基づいて実行

40

50

され得る。

【0160】

上記に説明される例は、ある時点（またはある期間を表す単一の値）に関する生データのフィルタリングされたデータに対する比較に基づいたノイズのレベル、または信号アーチファクト（単数または複数）の決定の1つの方法を例証しているが、多様な代替的方法が企図される。ノイズを決定するための代替的な例示的な実施形態では、信号アーチファクトが、特定の期間持続するノイズエピソードに関して評価される。例えば、（センサまたは受信機内の）プロセッサは、所定の期間（例えば、数分～数時間以上）にわたり、所定の閾値（ノイズ時点またはノイズがある期間を表す）を上回る特定数の信号残留部を探すように構成され得る。

10

【0161】

例示的な一実施形態では、プロセッサは、所定の期間にわたり生信号からフィルタリングされた信号を減ずることによって信号残留部を決定するように構成される。フィルタリングされた信号は、例えば、3点移動平均型フィルタなど、本明細書に説明されるものなどの任意の既知の平滑化アルゴリズムによってフィルタリングされ得る。生信号は、平均値を含むことができ、例えば、値が所定の期間にわたって（5分にわたってなど）にわたって積算される。さらに、所定の期間は、時点またはある期間（例えば、5分）の代表的なデータであり得ることに留意されたい。いくつかの実施形態では、所定の期間にわたるノイズエピソードが評価されている場合、差異は、信号残留部を前の信号残留部と比較することによって獲得され得る（例えば、時間（ t ）= 0における残留部を（ t ）= 5分における残留部と比較）。信号残留部に関して上記に説明される閾値と同様に、1つ以上の閾値が差異に関して設定されることができ、それによって、所定の差異閾値のうちの1つを上回る1つ以上の差異が、特定のノイズレベルを定義する。差異測定は、本明細書に説明される残留部測定と比較した際に、ノイズを増幅させ、高速ではあるが生理的な変化速度に起因する偽の正を増加させることなく、ノイズエピソードに対してより感度が高い場合があることが、特定の状況で示されている。したがって、ノイズエピソードまたはノイズエピソードレベルは、所定の閾値を上回る1つ以上の点（例えば、残留部または差異）によって、またいくつかの実施形態では、所定の期間にわたって、定義され得る。同様に、ノイズレベル決定は、所定の閾値を上回る異なる（例えば、低減された）数の点が所定の期間内に算出されるときに、低減または変更され得る。

20

30

【0162】

いくつかの実施形態では、1つ以上の信号残留部が、受信されたデータをフィルタリングされたデータと比較することによって獲得され、それによって信号アーチファクトが決定され得る。いくつかの実施形態では、残留部が閾値よりも大きい場合に、信号アーチファクト事象が生じていたと決定される。いくつかの例示的な実施形態では、残留部が第2の閾値よりも大きい場合に、別の信号アーチファクト事象が生じていたと決定される。いくつかの例示的な実施形態では、残留部がある期間またはデータ量にわたって閾値よりも大きい場合に、信号アーチファクト事象が生じていたと決定される。いくつかの例示的な実施形態では、所定の閾値を上回る所定の数の信号残留部が所定の期間（またはデータ量）内に生じる場合に、信号アーチファクト事象が生じていたと決定され得る。いくつかの例示的な実施形態では、信号アーチファクトが生じていたかを決定するために、複数の残留部の平均が、ある期間またはデータ量にわたって評価される。ノイズ検出のための残留部の使用は、データギャップ（非連続）データが存在する状況において好ましくあり得る。

40

【0163】

いくつかの例示的な実施形態では、差異は、残留部の微分係数とも称され、第1の残留部（例えば、第1の時点における）と第2の残留部（例えば、第2の時点における）とを比較することによって決定され、この場合、差異が所定の閾値を上回るときに信号アーチファクト事象が生じていたと決定される。いくつかの例示的な実施形態では、差異がある期間（またはデータ量）にわたって閾値よりも大きい場合に、信号アーチファクト事象が

50

生じていたと決定される。いくつかの例示的な実施形態では、信号アーチファクトが生じていたかを決定するために、複数の差異の平均が、ある期間またはデータ量にわたって算出される。残留部分分析の他の詳細は、上記に参照により援用される米国特許第 8,260,393 号に説明される。

【0164】

再び図 6 を参照すると、パターン分析 94 も実施されてもよく、それは、故障の不在下で測定される特定の期待または予測される信号値の変化を導いてもよく、したがって、そのパターンに適合する信号の変化が測定される場合、故障は判別される必要はない。パターン分析を用いずに、信号値の同様の变化は、誤って判別されている故障を十分に導く場合がある。反対に、パターンに適合しない信号が受信される場合、故障が検出されてもよく、また信号特性及び/または臨床状況に応じて、故障が判別されてもよい。したがって、パターン分析は、故障の判別に役立ち得る。

10

【0165】

より詳細には、特定の信号特性またはパターンは、種々の故障を示すか、またはそのシグネチャであってもよく、かかる信号特性またはパターンがその後の信号内に見られるとき、それは、対応する故障が再び生じていることの証拠を提供してもよい。信号テンプレートの使用の例は、下記に提供される。テンプレートは、所与の故障に関して決定され、信号は、そのテンプレート上に投影されて、どのくらいの信号がそのテンプレート波形に起因し得るか、ひいてはそのテンプレート波形と関連付けられる故障に起因し得るかを決定する。これは、下記により詳細に説明される。

20

【0166】

かかるパターン分析技術のさらなる詳細は、米国特許公開第 US - 2013 - 0035575 - A1 号及び米国特許公開第 US - 2014 - 0129151 - A1 号に提供され、それらの両方は、本出願の譲受人に譲渡され、それらの全体が参照により本明細書に援用される。

【0167】

信号判別のために実施されてもよい別のステップは、「低速対高速」サンプリングのステップである（ステップ 96）。これらの技術においては、データは、2 つ以上の異なるサンプリング率で同時にまたは連続してサンプリングされる。かかる技術は、絶えず、または例えば、「自己診断」モード中など特定の時間において、実施されてもよい。例えば、データは、30 秒間隔と 5 分間隔との両方でサンプリングされてもよい。30 秒間隔でサンプリングされるデータは、より粒度が細かく、5 分間隔でサンプリングされるデータからは明らかにならないノイズ構成要素及び故障に関係する特徴を、特に高周波数ノイズ構成要素を示し得る。

30

【0168】

例えば、図 9 A を参照すると、30 秒間隔でサンプリングされたデータが、実線 162 によって例証され、5 分間隔でサンプリングされたデータが、点線 164 によって例証される。線 162 に沿って、時点 166 において突然の降下が見られ、時点 168 における対応する突然の上昇を伴う。この降下及び上昇は、「圧迫」の故障の特性であり、例えば、ここでは、使用者の体重またはその一部が、それらのセンサ及び関連電子機器上に衝突し（降下）、その後、衝突が除去されている（上昇）。図 9 B は、低速対高速サンプリングの使用の別の例を例証し、ここでは、高速サンプリングが故障判別のためのより良好な曲線定義を提供し得るだけでなく、さらなる特徴もデータから収集され得る。例えば、5 分毎にサンプリングされたデータは、グルコース濃度を知り、ノイズに起因する可能性が高い特定のスパイクを示すのに十分である。しかしながら、30 秒毎にサンプリングされた同一のデータの検査は、高周波数ノイズ部分 167 の存在をはっきりと示す。したがって、低速サンプリング及び高速サンプリングの両方の使用は、より良好なノイズ判別、及びノイズが通知され、応答処理が生じる前のタイムラグの低減を提供する。高速サンプリングを使用したかかる高周波数ノイズ構成要素の分析はさらに、正確な寿命の終わり検出方法を可能にし、装着持続時間を延長し、より効率的な交換請求手順を作り出す。寿命の

40

50

終わり検出の別の例は、下記に与えられる。

【0169】

信号処理の別の例として、ファジー論理103を用いるステップが使用されてもよい。これは、概念的には任意のノイズ検出スキームに適用されることができ、ここで、ノイズ検出は、2値のまたは広範に分類されたノイズレベルスキームよりはむしろ、ノイズのレベルを測定する。具体的には、ファジーフィルタを使用して、フィルタリングは、生信号をフィルタリングされた信号に対して適応的に重み付けして、徐々により多くまたはより少なく積極的にフィルタリングされた信号を達成することによって、より徐々にまたは平滑に適用されてもよい。ファジーフィルタリングはまた、低速対高速サンプリング信号技術に適用されてもよく、または実際には、2つの異なる信号の解像度を用いる任意の技術と共に適用されてもよい。フィルタのファジーさは、ノイズのレベル及び/または臨床状況に基づいて適用されてもよい。

10

【0170】

より詳細には、上記の通り、残留部分析は、生値とフィルタリングされていない値との間の残留部(差)または残留部、すなわち、ある残留部から別の残留部への変化を含む、ノイズ管理アルゴリズムに用いられ得る。これらのアルゴリズムは、ノイズレベルの推定に有用である。一実現形態では、残留部は、3つの異なるフィルタ、例えば、1つの低速移動、1つの中程度移動、及び1つの高速移動を通過されてもよく、3つの異なるフィルタの出力の非常に低速の移動平均に対する比に基づいて、アルゴリズムは、ノイズ状態がクリーンであるか、軽度であるか、中程度であるか、または重度であるかどうかを決定し得る。

20

【0171】

かかる技術に伴う1つの問題は、それらが2値であるということである。ある場合では、信号は、「クリーン」であり、信号中の遅延またはタイムラグは、例えば、例えば、5分などのサンプリング周期性にのみ関係する。

別の場合では、フィルタリングが適用され、タイムラグは、例えば、10分などのフィルタのサンプリング窓に関係する。ノイズがある信号に関して、この長いタイムラグは、特に、使用者のグルコースレベルが、例えば、-5mg/dL/分など高速で降下しているときに、問題となり得る。ファジー論理、具体的には、ファジーフィルタの使用は、この遅延を以下の通り低減し得る。

30

【0172】

具体的には、推定グルコース値は、以下の等式によって決定され得る：

$$EGV = (\text{計数} - \text{ベースライン}) / \text{傾き}$$

$$\text{式中、計数} = 2 \times \text{フィルタ}(N) + (1 - \quad) \times \text{生}(N)$$

式中、フィルタ(N)は、フィルタリングされた信号を表し、生(N)は、生信号を表し、 \quad は、残留部または残留部が小さいときはゼロに近く、残留部/残留部が大きいときは1に近い重み付け因子であり、 \quad は、多様な連続関数のうちのいずれかによって説明されてもよいが、多くの場合、線形であり、単調に増加する。

【0173】

の算出は、使用される基礎的モデルに基づいて変動してもよい。各点において、絶対残留部/残留部が算出されてもよく、したがって新たな重みが各点において算出されてもよい。絶対残留部に加えて、他のメトリックが利用されてもよく、例えば、軽度にフィルタリングされた残留部、中程度のフィルタリングされた残留部、重度のフィルタリングされた残留部、軽度にフィルタリングされた残留部の低速移動フィルタリングされた残留部に対する比、中程度のフィルタリングされた残留部の低速移動フィルタリングされた残留部に対する比、重度のフィルタリングされた残留部の低速移動フィルタリングされた残留部に対する比などである。符号付きの残留部(負/正)は、タイムラグ、例えば、グルコース上昇におけるセンサラグ、及びグルコース降下におけるセンサリードなどを操作するために利用されてもよい。例えば、基礎的傾向が降下であり、センサが先導している場合、さらなるフィルタリングが提供され得る。一方、傾向が上昇である場合、生信号は、

40

50

現在の残留部が小さければ、平均されてもよく、投影された値は、現在の時間から5分間にわたり算出され、さらなる重みが生値上の投影された値に与えられ得る。この方法で、ファジーフィルタは、徐々に適用されてもよい。この方法で、ノイズがほとんど存在しない場合、フィルタリングは、生じてもよいが、但し軽度のみであり、積極的にではない。顕著なノイズが存在する場合、フィルタリングは、より積極的に適用されてもよい。

【0174】

さらにより洗練された実現形態では、ファジーユニット(FU)の概念が、下記に示される通りに定義されてもよい：

【数1】

ファジーユニット(FU)

$$= 100 \times \frac{\text{中程度のフィルタリングされた残留部 (または、算出され得る場合は} \delta \text{ 残留部)}}{\text{低速-移動平均}}$$

10

【0175】

第1のファジーユニットが算出されるとき、フィルタは、以下の通りに開始されてもよい：

現在のノイズパーセント = FU、

前のノイズパーセント = FUの前の予測、

生エラー[n] = 現在のノイズパーセントと前のノイズパーセントとの間のエラー、

平滑化されたエラー[n] = 現在のノイズパーセントと前のノイズパーセントとの間のフィルタリングされたエラー、例えば、0、

= 前のノイズパーセントと現在のノイズパーセントとの間の平滑化因子、例えば、0.65、

= 平滑化されたエラーと生エラーとの間の平滑化因子、例えば、0.65、及び

20

【数2】

$$\text{ノイズ重み} = \frac{1}{2} \left[1 + \text{erf} \left(\frac{\text{現在のノイズパーセント} - \mu}{\sqrt{2\sigma^2}} \right) \right].$$

30

【0176】

ノイズ重みは、下記に示される通り、新たなフィルタリングされた計数を作成するために用いられる：

【数3】

$$\text{フィルタ計数} \hat{[n]} = \text{ノイズ重み} \times \text{フィルタ計数} [n] + \frac{(1 - \text{ノイズ重み}) \times \text{生計数} [n]}{2}$$

【0177】

ファジーユニットFUとノイズ重みとの間の関係は、図10Aに例証される形状をとる。図に見られる通り、ノイズが増加すると、フィルタは、増加している範囲に適用される。

40

【0178】

図10Bのフロー図75を参照すると、第1のファジーユニットが算出された後、ファジーユニットの各後続算出に関して、以下のステップが実行されてもよい(現在のノイズパーセント)(ステップ77)。

【0179】

生エラーを算出し、それを記憶するための第1のステップ(ステップ79)：

【数4】

50

$$\text{生エラー} [n] = \left| \frac{\text{前のノイズパーセント} - \text{現在のノイズパーセント}}{\text{現在のノイズパーセント}} \right|。$$

【 0 1 8 0 】

n 3 であれば、 は、下記に示されるように更新される（ステップ 8 1）：

$$2 \text{ 点エラー} = | \text{生エラー} [n - 2] - \text{生エラー} [n - 1] |、$$

$$1 \text{ 点エラー} = | \text{生エラー} [n - 1] - \text{生エラー} [n] |、$$

【 数 5 】

$$\delta \text{ エラー} = \left| \frac{2 \text{ 点エラー} - 1 \text{ 点エラー}}{1 \text{ 点エラー}} \right|、$$

10

続いて、

【 数 6 】

$$\beta = \frac{1}{2} \left[1 + \text{erf} \left(\frac{\delta \text{ エラー} - \mu}{\sqrt{2 \sigma^2}} \right) \right]。$$

【 0 1 8 1 】

またここで、例えば、 $\mu = 0.75$ 及び $\sigma = 0.29$ であれば、 は、図 1 0 C に示される形状をとり、それは、エラーの変化が増加に伴い、 が増加し、したがってより多くの強調が現在の平滑化されたエラー上に置かれることを示している。

20

【 0 1 8 2 】

次のステップは、平滑化されたエラーを更新することである（ステップ 8 3）：

【 数 7 】

$$\text{平滑化されたエラー} [n] = (1 - \beta) \times \text{生エラー} [n] + \beta \times \text{平滑化されたエラー} [n - 1]$$

【 0 1 8 3 】

次のステップは、 を更新することである（ステップ 8 5）：

【 数 8 】

$$\alpha = \frac{1}{2} \left[1 + \text{erf} \left(\frac{\text{平滑化されたエラー} - \mu}{\sqrt{2 \sigma^2}} \right) \right]。$$

30

【 0 1 8 4 】

また、 は、図 1 0 D に例証される形状をとる。

【 0 1 8 5 】

次のステップは、現在のノイズパーセントの予想を行うことである（ステップ 8 7）：

前のノイズパーセント = $\alpha \times$ 現在のノイズパーセント + $(1 - \alpha) \times$ 前のノイズパーセント。

40

【 0 1 8 6 】

このステップの後、ノイズ重みが更新される（ステップ 8 9）：

【 数 9 】

$$\text{ノイズ重み} = \frac{1}{2} \left[1 + \text{erf} \left(\frac{\text{前のノイズパーセント} - \mu}{\sqrt{2 \sigma^2}} \right) \right]。$$

【 0 1 8 7 】

次に、新たなフィルタ計数が算出される（ステップ 9 1）：

【 数 1 0 】

50

$$\text{フィルタ計数} [n] = \text{ノイズ重み} \times \text{フィルタ計数} [n] + \frac{(1 - \text{ノイズ重み}) \times \text{生計数} [n]}{2}$$

【 0 1 8 8 】

フィルタ計数及び生計数は次に、適切なノイズ管理アルゴリズムに入れられ（ステップ 9 3（図 1 0 B））、次に、例えば、確率的閾値を使用して、点及びノイズ状態が更新される。例示的な確率的閾値は、下記の表に示される：

【表 1】

I f ノイズ重み > 0 . 9 5	点ノイズ = 重度 ノイズ状態 = 重度
E l s e I f ノイズ重み > 0 . 8 2	点ノイズ = 中程度 ノイズ状態 = 中程度
E l s e I f ノイズ重み > 0 . 4	点ノイズ = 軽度 ノイズ状態 = 軽度
E l s e	点ノイズ = クリーン ノイズ状態 = クリーン

10

【 0 1 8 9 】

他の閾値も用いられてもよいことが理解されるであろう。

20

【 0 1 9 0 】

試験において、ファジーフィルタは、単にフィルタリングを含む以前の試みによって検証されるものよりも著しく高速のノイズスパイクへの応答、及びノイズエピソードからのより素早い回復を提供している。ファジーフィルタはまた、かかる以前の試みよりも高い正確さも示している。

【 0 1 9 1 】

信号分析法におけるまた別の変形では、メトリックは、関連付けられた重みを有してもよく、重みは、標準的であってもよく、またはメトリックに応じて変動してもよい。この変形では、いくつかのメトリックは、他のものと比べて特定の故障のより大きい指標であるという観察に関して、調整が行われる。例えば、歪度及び分散は、酸素ノイズ（高周波数ノイズ及び下向きの傾向によって示される）に関して、シャワースパイク（平滑な上向きの上昇）に関してよりも大きい指標である。

30

【 0 1 9 2 】

他のタイプの信号処理も、実現形態に従って用いられ得ることが本開示から理解され、他の因子、パラメータ、及び変数が、故障判別に使用されてもよい。例えば、データのタイムスタンプは、例えば、特定の時間ベースのパターンを検出するために、または寿命の終わりの決定に強く関係する埋め込み経過時間を決定するために、特定の分析に使用されてもよい。この点に関して、場合により、生信号データは患者の確立されたパターンと相関することが留意される。例えば、異常に高い信号値により潜在的に故障した状況を示す生センサデータは、初めは故障を示しているように見える場合があるが、通常の食事を食べている使用者によって引き起こされる場合もある。使用者が通常の食事を食べたという決定は、タイムスタンプデータ、及びパターンが確立され得る機械学習（または他の技術）によってもよい。同様に、一定の時刻におけるデータ内のスパイクは、例えば、毎日のシャワーに関係する、水関連エラーを示してもよい。同様に、他のタイプの故障は、例えば、圧迫アーチファクトなど、夜間に生じる可能性がより高くてもよい。

40

【 0 1 9 3 】

他のタイプの信号処理としては、検体モニタの埋め込みからの時間の持続時間の分析を含んでもよく、例えば、それは、経時的に生じ得るか、またはより古い埋め込み物に対して生じ得る故障またはエラーを説明するように検査するために、特に重要な場合がある。

50

【 0 1 9 4 】

最後に、特定の因子、パラメータ、または変数が上記に示されている場合、それらがある値の範囲を占めている対応する持続時間が、故障判別に用いられてもよく、値の範囲は、狭い範囲または広い範囲であることが留意される。上記の因子、パラメータ、及び変数の組み合わせも、用いられてもよい。

臨床状況情報

【 0 1 9 5 】

ここでは、臨床状況情報に対応するデータのタイプが説明される。これらのタイプのデータは、患者にとって未知である内部信号を単に見ることよりもむしろ、実際の患者の観察及び治療に関係する。しかしながら、臨床状況情報は、内部信号を実際の患者の観察及び治療に関係するデータに変換する処理を使用して、内部信号から導き出されてもよいことが理解されるべきである。例えば、生センサ信号が患者にとって未知である一方、生信号から較正及び変換される実際のグルコース濃度は、臨床状況情報 186 を構成する。同様に、温度及び時間情報は内部情報と見なされてもよい一方、温度及び時間情報の特定の臨床状況基準（例えば、睡眠／覚醒、シャワー、座業／活発情報）との比較は、臨床状況情報を導き出すために使用されてもよい。概して、かかる臨床状況情報は、社会的、感情的、物理的、及び環境的な影響を含む、例えば、糖尿病などの条件を有する人に影響を及ぼす任意のものを含み、また実際には、生理的健康または患者を取り巻く環境に関係するか、それらに影響し得る任意のものを含む。臨床状況情報を識別することによって、故障判別及び応答処理の目的のために、さらなる知能が得られる。

【 0 1 9 6 】

図 11 は、臨床状況情報 186 の決定を構成するか、またはそれに関わり得る種々のタイプのデータまたは他の情報を例証する。臨床状況情報 186 の主な誘因は、グルコース濃度データ 184 である。このデータは、実際の臨床値、その変化の速度、加速、高次微分係数などの態様 188 を含んでもよい。グルコース濃度データ 184 はまた、例えば、患者のグルコース濃度によって維持される範囲などのグルコース濃度の範囲、及び使用者が特定の範囲内の臨床的グルコース値を有する持続時間などの態様 192 を含んでもよい。同様に、状態は、例えば、低血糖、高血糖、または正常血糖などの範囲として定義及び使用されてもよい。かかる状態データはまた、差し迫った、予測される、または期待される状態を含んでもよい。グルコース濃度データ 184 の他の可能な誘因は、患者が安定した状態にあるか、または彼らのグルコース濃度の変化を経験しているかどうかを含んでもよい。

【 0 1 9 7 】

グルコース濃度などの検体濃度は、臨床状況情報として使用されるとき、例えば、 mg/dL もしくは mmol/L 、または mg/dL/分 もしくは mg/dL/分^2 を含む時間微分などの生信号から糖尿病管理に有意義な値に翻訳されている情報を構成する。これらは、臨床的関連に関して較正されているため、「センサデータ」とは異なる。グルコース濃度情報から部分的に導き出される数量も、用いられてもよく、血糖緊急性指数（「G U I」）、動的危険性（「D R」）、静的危険性（「S R」）などが挙げられる。

【 0 1 9 8 】

多くの実現形態において、臨床状況情報は、検体濃度の少なくともいくつかの態様、例えば、グルコース濃度、または上記の通り検体濃度から部分的に導き出される数量、例えば、グルコース変化速度、血糖状態、G U I などを含むか、またはそれらから決定されるであろう。換言すれば、臨床状況情報が故障判別及び応答処理に用いられる場合、臨床的グルコース値またはそれに関連する状態が、使用されるであろう。例えば、特定の故障を所与として、応答処理は、多くの場合、使用者が低血糖であるか、高血糖であるか、または正常血糖であるかに依存してもよい。かかる状態は、グルコース表示が一時停止されているか、及び／または警告が使用者に与えられているかに関係してもよい。同様に、故障が使用者のグルコース値を未知または不確かにさせる場合、応答処理は、グルコースレベルが故障より前に上昇または降下しているか、及び上昇または降下の速度に強く関係する

であろうため、多くの場合、変化の速度が用いられてもよい。使用者のグルコースレベルが常態に戻る可能性が高いか、またはさらなるエクスカッションが期待されるかを決定するために、高次微分係数が用いられてもよい。したがって、臨床的グルコース値及び関連パラメータは、故障判別及び応答処理に使用されることが多い。

【0199】

非グルコース濃度関連情報に関して、それは、年齢194に関係する情報及びデータを含んでもよく、これは、かかるデータは臨床状況に強く関係することが多いためであり、換言すれば、故障が判別されるか否か、または故障のタイプに関わらず、患者の年齢に依存してもよい。換言すれば、センサデータは、ある患者に関しては故障していると思なされるか、別の患者に関してはそうではない場合があり、年齢は、「データがどのバケツに入るか」の指標となり得る。例えば、非常に若い患者及び高齢の患者に関して、故障データはより頑丈な若い成人患者に関するものよりも切迫している場合があるため、各データ点には顕著な重みが与えられてもよい。したがって、システムは、かかる状況において、及びかかる患者に関して、特に感度が高く、したがってより多くの故障を判別するように構成されてもよい。概して、年齢は、臨床状況情報186の決定において考慮され得る多数の臨床状況データ変数のうちの1つであり、したがって、結果として生じる実際の故障判別及び応答処理挙動は、多数の因子に依存するであろうことが理解されるであろう。

【0200】

同様に、概してBMIなどの身体情報に関係する身体測定データ196もまた、故障が生じていたかの決定に関係し得る。かかる使用のための身体測定情報の測定の1つの方法は、上記及び下記により詳細に述べられる通り、センサの先端からベースパッチまでのインピーダンスを測定することによる。上記の考察は、センサまたはセンサ電子機器の内部態様を決定するためのインピーダンスの測定に関係しているが、ここで、インピーダンス測定は、特定の臨床状況情報において、外部態様を決定するために用いられてもよいことが留意されたい。インピーダンス測定は、組織型、BMIなどを含む臨床状況情報の決定をもたらし得る。

【0201】

さらなる態様は、インスリンなどの薬物が投与されていたかに関するデータ185を含む。この場合、異常に低い信号値のため潜在的な故障状況を示す生センサデータは、故障を示す場合もあるが、同様に、インスリンなどの薬剤の最近の注射またはボラスによって引き起こされる場合もある。かかる臨床状況を考慮して、さもなければ故障であると見なされ得るものは、実際の生理的データであり、すなわち、故障ではないと決定されてもよい。反対に、最近の注射またはボラスが行われているが、信号が異常に高い場合、これは判別されている故障の見込みを増加させ得る。潜在的な干渉薬物に関するデータも、故障判別において考慮されてもよい。

【0202】

また別のタイプの臨床状況情報は、臨床状況情報を決定するために、臨床状況基準と比較した外部温度に関するデータ187を含む。概して、温度データ及び基準とのその比較は、特定の患者の状況の評価において他の臨床状況情報と組み合わせられる。かかる臨床状況情報は、患者が熱い浴槽に入った、シャワーを浴びた、運動をした、熱があるなどを示してもよい。

【0203】

また別の態様は、患者の活動レベルに関するデータ191、及び使用者に関係する運動に関するデータ193を含む。データ191または193は、別の装着型センサ、及び「フィットバンド」、ジャイロスコープ、皮膚上の電子機器の加速器、スマートフォンもしくはスマートウォッチ加速度計もしくはGPSから、または患者入力及び他の手段を介して、推論されてもよい。データ191は、定量的または定質的であってもよく、後者の場合、例えば、「座業」または「活発」として測定されてもよい。他の段階も、同様に理解されるであろう。データ193もまた、定量的または定質的であってもよく、前者の場合、センサが受けた移動の量、移動が生じた期間、及び燃焼カロリーなどの導き出された数

10

20

30

40

50

量の指示を提供してもよい。

【0204】

臨床状況情報186のまた別の誘因は、患者の故障履歴に関するデータ189であってもよい。具体的には、特定の患者は、特に活発な故障判別履歴を有してもよい。かかる患者はとしては、高い創傷応答を有するもの、初期創傷効果をより頻繁に経験するものなどが挙げられ、それらは、その患者に関して未来のセッションで経験されるかかる故障の見込み全体を増加させる。他の患者は、圧迫故障をより起こしやすくてもよく、この傾向は分析の因子として含まれてもよい。

【0205】

臨床状況情報186のさらなる誘因は、データの臨床的使用に関するデータ195である。この誘因は、例えば、閉ループシステムで、開ループシステムで、人工臓器システムで、または統合ポンプと共になど、データがどのように使用されるかに関連する。より詳細には、データが閉ループシステム内で使用される場合、それは、例えば、インスリンなどの薬剤を投与するポンプのための駆動因子を提供してもよい。閉ループシステムでは、所与の信号が故障しているかの決定は、例えば、薬剤送達に依存するため、より保守的であってもよい。換言すれば、システムは、この臨床状況において故障をより多く判別するか、または故障に対してより高い感度を有するように構成されてもよい。反対に、代替的な実現形態では、ポンプ駆動アルゴリズムはその独自の故障判別ルーチンを有し、システムは、故障をより少なく判別するか、または故障に対してより低い感度を有するように構成されてもよい。

【0206】

上記は、ポンプを駆動する潜在的故障信号を前提としている。ポンプ情報はまた、故障検出を補足し、知らせ、駆動するために、逆の様式で用いられてもよい。例えば、大容量ボラスのインスリンが最近注射された場合、グルコースの負の変化の速度が期待されるが、信号内の正のスパイクは期待されないであろう。したがって、信号内の正のスパイクが生じる場合、それは、実際のグルコースエクスカッションよりも故障である可能性が高い。「臨床的使用」データの使用の変形はまた、本教示に与えられることがわかるであろう。

【0207】

臨床状況情報186の別の誘因は、例えば、CGMなどの彼らの検体モニタとの患者の対話に関するデータ197である。患者または使用者が彼らの検体モニタと対話するレベルは、臨床状況情報の決定における因子であってもよい。例えば、使用者が彼らのCGMをそう多くは調べない、すなわち、対話をしない場合、各対話、すなわち、使用者によって受信される各データ点は、単に使用者が直面するデータ点の相対的希少性に基づいて、彼らの疾患の使用者管理において顕著な重みを受けると考えられ得る。反対に、高度に対話的な使用者に関しては、各データ点は重要であるが、使用者は別のデータ点を相対的に直ぐに受信する可能性が高いため、故障は、危険がより少ない場合がある。患者の彼らのCGMとの対話は、受信機上のボタン押圧、メニュー選択、または閲覧されるスクリーン、較正などによって追跡され得る。

【0208】

他の臨床状況情報も、同様に理解されるであろう。例えば、正常なグルコース挙動との相関は、臨床状況情報を構成してもよい。この例では、グルコース値のパターンが、患者に関して確立されてもよい。かかるパターンは、時間ベースまたは事象ベースであってもよいが、概して患者の正常なグルコース挙動を示す。時間ベースのパターンは、時刻、週、月などに基づいてもよい。次に、現在のグルコースレベルが、それぞれ同じ時刻、週、または月の正常なまたは期待されるグルコースパターン及びプロフィール比較されることができ、次に、最頻値からの偏差が臨床的事象を示してもよい。ウェーブレット相関が、この分析に用いられてもよい。

【0209】

センサの周囲の局所的圧力は、センサ機能に影響を及ぼし得る患者の特定の動作（また

10

20

30

40

50

はその欠如)を検出し得るため、臨床状況情報の決定に用いられてもよい。適切な圧力センサが、歪みゲージまたは圧電性材料を、送信機本体の骨組みもしくは外部本体、または本体の基部(例えば、可撓性部分)内の圧板、ゲージ、もしくは材料に含むことによって、上記に説明されるセンサ及び/またはセンサ電子機器上に組み込まれるか、またはそれに隣接してもよい。かかる薄フィルムセンサは、圧力の検出及び定量化のために用いられてもよい。しかしながら、概して、かかるデータの使用は、臨床状況の全体的な決定への入力としてであり、単にセンサ機能自体を決定するためのものではない。一実現形態では、圧力は、患者が動いているか、座業をしているか、覚醒しているか、眠っているかなどを決定する際の入力として用いられてもよい。例えば、かかるセンサによって検出される圧力の急増は、パターンデータ及び/または時刻データ(例えば、患者は通常、圧力の増加が生じるのと同じ時間に就寝する)、ならびに患者の動作データ(例えば、患者はほとんどまたは全く動作を示していない)と組み合わせられてもよい。併せて評価されるこれらの信号は、動いている、座業をしている、覚醒している、眠っているなどの決定されている臨床状況を導いてもよい。これらの態様の特定のものさらなる詳細は、本出願の譲受人によって所有され、その全体が参照により本明細書に援用されるUS PGP 2012/0078071号に提供される。さらに、例示的な薄フィルムセンサは下記に説明され、それはセンサ電子機器または送信機筐体内に統合されてもよい。

10

【0210】

上記に述べられる特定のタイプの臨床状況情報は、患者によって提供され、また特に、モニタがスマートフォンまたは実質的なユーザインターフェースを有する他のデバイスによって具現化される場合に、モニタに入力されてもよい。例えば、使用者は、摂取した食事、実施した運動などについて質問されてもよい。場合により、使用者への質問は、故障の曖昧さを除去するために、その故障によって促されてもよい。例えば、使用者は、例えば、圧迫故障を判別するために、彼らが彼らのセンサの上に寝ていたかについて質問され得る。他の設問も、同様に理解されるであろう。

20

【0211】

患者への質問は、信号値の曖昧な上昇を解決する試みのために、食事が故障に先行していたかを決定するように促されてもよい。例えば、質問が、患者が最近食事を摂取したことを決定する場合、信号値の上昇は、エラーまたは故障というよりもむしろ、食後の上昇に起因し得る可能性が高いであろう。かかる情報はまた、例えば、食物摂取アプリケーション、食事を撮影するためのカメラなどとデータ通信しているプロセッサモジュールによって提供されてもよい。

30

【0212】

同様に、患者への質問は、インスリン摂取が故障に先行していたかを決定するように促されてもよい。インスリン情報はまた、統合ポンプによって提供されてもよい。例えば、生信号の急減は、故障というよりもむしろ、インスリンのポールの降下であるように、この方法で決定されてもよい。

【0213】

また別のタイプの臨床状況情報は、挙動または状況情報を含む。かかる情報は、患者がどのように彼らのデバイスを使用するかに対応してもよく、したがって、そのデバイスによって決定される特定のデータに状況を与える。挙動または状況情報は、システムを介して獲得されてもよく、対話の量、グルコース警報/アラーム状態、センサデータ、スクリーンヒットの数、アラーム分析、事象(例えば、使用者の応答と関連付けられる特性、応答までの時間、応答と関連付けられる血糖制御、アラームと関連付けられる使用者フィードバック、X分以内の未確認(not acknowledging)警報/アラーム、警報/アラームの確認までの時間、警報状態の時間など)、糖尿病管理データ(例えば、CGMデータ、インスリンポンプデータ、インスリン感度、パターン、活動データ、カロリーデータ)、脂肪酸に関するデータ、運動中の心拍、Igg-抗グリアジン、皮膚パッチセンサからのストレスレベル(汗/発汗)、遊離アミノ酸、トロポニン、ケトン、アディパネクチン(adiponectin)、発汗、体温などを含み得る。入力は、監視デ

40

50

バイスとデータ通信しているセンサによって提供されてもよい。いくつかの実現形態では、情報は、遠隔データ記憶装置などの媒介を通して獲得されてもよい。状況により、患者は、1つを超えるデバイスを使用して、彼らの糖尿病を追跡してもよい（例えば、医療用デバイス受信機及びスマートフォン上に表示されるグルコース）。

【0214】

臨床状況情報として提供され得る状況情報としては、個人の生態、場所、検知周囲環境（例えば、光、音レベル）、環境データ（例えば、天気、温度、湿度、気圧）が挙げられる。入力は、機械間通信を介したピアツーピアまたはメッシュネットワークを介して受信されてもよい。状況情報としては、カレンダーアプリケーションからの日々のルーチン情報（特に平日から週末にかけて変化し得る）が挙げられ得る。状況情報としては、対話して

10

【0215】

写真は、状況情報を提供し得る。例えば、グルコース計測器の読み取り、インスリンペンもしくはポンプIOB、場所（例えば、ジム、公園、住宅、イタリアンレストラン）、または食事のうちの1つ以上の写真が、状況情報を提供するために使用されてもよい。写真は、例えば、写真内に示される食事のカロリー摂取を識別するように、処理されてもよい。使用されるインスリンの種類もまた、臨床状況情報への有用な貢献として、監視システムに提供されてもよい。状況はまた、監視デバイスに提供されるか、または監視デバイスによって決定される基礎的またはボーナス設定によって、提供されてもよい。

20

【0216】

状況/挙動データを構成する臨床状況情報への他の入力としては、非状況/挙動入力内の他の場所で参照されるデータタイプ、例えば、フィットネスバイクなどからの運動情報、血中グルコース（BG）計測器またはCGMからのグルコースセンサ情報、インスリン送達デバイスからのインスリン送達量、デバイスのためのボード算出上のインスリン、及び情報を提供または算出した他のデバイスが挙げられ得る。GUI決定への他の状況/挙動データ入力としては、水和レベル、心拍、標的心拍、内部温度、外部温度、外部湿度、体内の検体、水和入力、出力（周期）、発汗率、律動、及びアドレナリンレベル、ストレス、病気/疾病、代謝/カロリー燃焼速度、脂肪分解速度、現在の重み、BMI、所望の重み、1日当たりの（消費される）標的カロリー、1日当たりの（拡張される）標的カロリー、場所、好みの食物、ならびに労作のレベルが挙げられ得る。

30

【0217】

上述の挙動または状況入力の任意のものに関して、システムは、入力に基づいて分析メトリックを受信する及び/または生成するように構成されてもよい。例えば、使用者のグルコースレベル、温度、及び指数値を生成したデータ時間に基づいて、複合値が生成されてもよい。複合値は次に、挙動及び状況情報からの臨床状況情報の貢献度の決定において考慮されてもよい。

【0218】

この情報は、加速度計、GPS、カメラデータなどのデバイスの内部または外部の種々のセンサ、及び睡眠周期アプリケーションを含む第3者追跡アプリケーションから収集され得る。例えば、かかる追跡アプリケーションは、地理位置情報を用いて状況及び挙動を決定してもよい。さらに、状況及び挙動はまた、使用者に関する利用可能なソーシャルネットワークング情報の使用によって決定されてもよく、この場合、その使用者と関連付けられるソーシャルネットワークングフィードは、臨床状況情報を形成する際にデータ源を提供するように用意される。

40

【0219】

状況及び挙動情報に関するさらなる詳細は、本出願の譲受人によって所有され、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許公開第US-2015-0119655-A1号、具体的には、図4及び付随する文章内に見出され得る。

【0220】

50

信号及び信号分析、ならびに臨床状況情報は、特定の方法の説明の状況、及びいくつかの実施例にて下記にさらに述べられる。

【0221】

図5に示される通り、臨床状況情報は、故障判別及び応答処理に使用されてもよい。以下の図面は、これらの方法を詳述する。まず図12Aを参照すると、フロー図222は、故障判別が臨床状況情報とは関係なく信号分析単独から生じる、第1のレジーム(レジームI)を例証する。このレジームでは、第1のステップは、信号単独から故障を判別することである(ステップ228)。次に、臨床状況情報が受信されるか、または別様に決定されてもよい(ステップ232)。判別された故障は次に、状況に基づいて応答される(ステップ234)。換言すれば、2つの別個のメトリック、すなわち、信号データ及び臨床状況が存在し、前者は、故障を判別するための単一メトリックとして使用され、後者は、応答信号処理を決定する(その特定の判別された故障を前提として)。

10

【0222】

図12Bの表は、別の方法でレジームIを例証する。初めに、信号挙動 $S B_i$ は、対応する判別された故障 $D F_i$ を導く。同様に、状況変数 $V C_j$ は、対応する臨床状況データ $C D_j$ を導く。次に、 $S B_i$ 及び $C D_j$ を使用して、応答処理 $R P_{ji}$ が決定される。

【0223】

例えば、図12Cのグラフ236を参照すると、前述の通り、横座標軸126は時間を表し、縦座標軸136は生信号を表しており、急激な下向き傾向237($S B_i$)が、生信号235内にノイズと共に見られ、それは次に、平坦になり、平坦になった部分ではより少ないノイズまたは変動性239を有する。これらの信号特性は、それ自体で圧迫の故障($D F_i$)を示してもよい。使用者の臨床状況に関して知られている変数($V C_j$)のうちの1つが、それが、使用者にとって就寝する通常の間であることを示す場合($C D_j$)、応答処理($R P_{ji}$)は、何も行わないことであってもよい。一方、患者の臨床状況に関して知られている変数のうちの1つが、使用者が眠っている可能性が低いことを示す場合($C D_k$)、応答処理は、自己診断を実施する($R P_{ki}$)か、使用者に彼らのセンサを調べるように促すことであってもよい。

20

【0224】

別の例として、同一の検出された故障が、臨床状況の他の態様に応じて異なって取り扱われてもよい。例えば、測定されたグルコースレベルが高いか低いか、またはグルコースレベルの変化の速度が低速か高速かに基づいて、応答処理の変動が生じてもよい。

30

【0225】

次に、レジームIIが図13に例証される。図13Aは、故障判別が臨床状況情報と組み合わせて信号分析から生じる、フロー図224を示す。このレジームでは、第1のステップは、検体モニタから信号を受信し、任意追加的に、上記に説明される種々の信号処理機能のうちのいずれかを実施することである(ステップ242)。信号の受信の前、後、またはそれと同時に、臨床状況情報が、受信または決定されてもよい(ステップ244)。次に、信号及び受信された臨床状況データに基づいて、故障が判別される(ステップ246)。換言すれば、上記のレジームIのようにただ1つというよりもむしろ、2つの別個のメトリック、すなわち、信号データ及び臨床状況が、故障を判別するために使用される。故障は、故障それ自体に基づいて、適切に応答される(ステップ248)。

40

【0226】

図13Bの表は、レジームIIを別の方法で例証する。初めに、信号挙動 $S B_i$ が、臨床状況データ $C D_j$ と組み合わせて使用されて、対応する判別された故障 $D F_{ji}$ を導き、それは、信号データのみに基づいてではなく、臨床状況データにも基づいて判別された故障である。次に、応答処理 $R P_{ji}$ は、判別された故障 $D F_{ji}$ に直接基づく。

【0227】

例えば、図13Cのグラフ236を参照すると、生信号内の急激な上向き傾向238($S B_i$)は、水侵入の故障を潜在的に示し得るが、その指示は、他の因子も同様にかかる挙動を引き起こし得るため、曖昧である。患者の臨床状況に関して知られている変数(V

50

C j) のうちの 1 つが、それが、使用者にとってシャワーを浴びる通常の間であること
を示す場合 (C D j)、C D j は、S B i と組み合わせて使用されてもよい。故障の曖昧
さを除去し、水侵入の故障を判別する (D F j i)。次に、応答処理 (R P j i) は、何
も行わないことであってもよい。一方、患者の臨床状況に関して知られている変数のうち
の 1 つが、使用者がシャワーを浴びている可能性が低いことを示す場合 (C D k)、故障
D F k i が判別されてもよく、応答処理は、自己診断のステップを実施することであつてもよい (R P k i)。

【0228】

最後に、レジーム I I I が、図 1 4 に例証される。図 1 4 A は、フロー図 2 2 6 を示し
、ここでは、故障判別は、信号分析から任意追加的に臨床状況情報と組み合わせて生じる
が、臨床状況情報はまた、応答処理を駆動するためにも使用される。このレジームでは、
第 1 のステップは、検体モニタから信号を受信し、任意追加的に、上記に説明される種々の
信号処理機能のうちのいずれかを実施することである (ステップ 2 5 2)。信号の受信
の前、後、またはそれと同時に、臨床状況情報が、受信または決定されてもよい (ステッ
プ 2 5 4)。次に、信号に基づいて、また任意追加的に、受信された臨床状況データにも
基づいて、故障が判別される (ステップ 2 5 6)。故障は、故障と臨床状況との両方に基
づいて、適切に応答される (ステップ 2 5 8)。

【0229】

図 1 4 B の表は、別の方法でレジーム I I I を例証する。初めに、信号挙動 S B i が、
任意追加的に臨床状況データ C D j と組み合わせて、使用されて、対応する判別された故
障 D F j i を導き、それは、信号データに基づいて、また任意追加的に、臨床状況データ
にも基づいて判別された故障である。判別された故障 D F j i は次に、臨床状況データ C
D k と組み合わせて使用されて、応答処理 R P のステップを決定する (k - j i)。

【0230】

上記のレジームは、例示的であり、他のレジームも同様に可能であることが理解される
であろう。例えば、図 1 5 のフロー図 2 6 1 を参照すると、いくつかの場合では、信号デ
ータ (ステップ 2 6 2) と臨床状況 (ステップ 2 6 4) との両方が、応答処理を決定する
(ステップ 2 6 6) ときに考慮される限り、故障判別がどのように特徴付けられる及び/
または判別されるかは問題ではなくてもよい。すなわち、故障判別または分類化は、別個
のステップとして必要とされなくてもよい。

【0231】

別の変形では、「無差別区域」が、例えば、臨床的グルコース値などの 1 つのパラメー
タ、因子、もしくは変数 (集合的に「メトリック」) に関して、またはこれらのうちの多
くもしくは全部、例えば、臨床的グルコース値、変化の速度、トレースの平滑度などに
関して定義されてもよい。かかる無差別区域では、故障は、故障の効果または危険が低いと
定義されるため、妨害または抑制されてもよい。反対に、故障が常に判別され、応答処理
が常に生じる「危険の区域」も、定義されてもよい。

【0232】

場合により、単一の入力のみが、臨床状況情報を決定するために用いられてもよく、こ
の場合、単一の入力は、臨床状況基準に対して比較され、比較の結果は、臨床状況情報を
決定するために使用される。単一の入力は、例えば、C G M センサなどのセンサから受信
される信号に基づいてもよく、または例えば、時刻などの異なるタイプの入力に基づいて
もよい。他の場合では、複数の入力が、1 つ以上の故障に関する臨床状況情報を決定す
るために用いられてもよく、この場合、これらの複数の入力のうちの 1 つまたは全部が、臨
床状況基準に対して比較され、かつ/または数式によって別様に組み合わせられる。

【0233】

これらのレジームのいずれにおいても、判別される故障は、いくつかの所定の故障分類
のうちの 1 つに当てはまるように決定されてもよく、次に、故障への応答は、その故障が
分類されている分類によって少なくとも部分的に決定されてもよい。例示的な故障分類化
スキームが、ここで説明される。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 4 】

図 1 6 のダイアグラム 2 6 8 を参照すると、故障分類化スキームが例証される。このスキームにおいて、故障判別の分類化スキーム 2 7 2 は、2 種類に広範に分類されてもよい：使用者介入を伴わずに検出可能及び取り扱い可能である故障 2 7 4 と、使用者介入を伴わずに検出可能であるが、取り扱い可能ではない故障 2 7 6 であり、この場合、使用者介入とは、使用者が、例えば、圧迫故障の場合には「転がる」など、故障を訂正するための行動を実施する、例えば、促される設問に回答するか、もしくは基準グルコース値を提供するなど、故障タイプを確認するための情報を提供する、または例えば、彼らの計測器の値に基づいて糖尿病を治療するなど、CGM データを使用せずに彼らの糖尿病の治療を実施することに対応する。故障 2 7 4 に関して、故障のような時間が軽減されるか、または別様に応答されるまで、種々の処理ステップが使用者にサービスを提供するためにとられてもよい。例えば、推定または予測される信号 2 7 6 が、使用者に提供されてもよい。あるいは、処理された信号 2 7 8 が、使用者に提供されてもよく、この場合、処理としては、フィルタリングするステップ、平滑化するステップ、または故障の効果を低減するのに必要とされる他のステップが挙げられる。例えば、信号が素早く急増する場合、これは水侵入故障の典型であり、信号は、短期の予測と置き換えられてもよい。あるいは、無作為なノイズが直面される場合、信号は、フィルタリングまたは平滑化され得る。

10

【 0 2 3 5 】

他の分類化では、故障 2 7 6 は、検出されるが、システムによって完全には応答され得ない。この場合、表示された臨床的グルコース値または GUI が不正確であり得るか、または信頼されるべきではないという警告 2 8 2 が、使用者に提供されてもよい。2 つの例が、図 1 6 に与えられる。初めに、例えば、初期創傷応答に対応する降下回復故障 2 8 4 が、直面されてもよい。かかる故障において、使用者は、彼らのグルコースレベルが正しくない場合があると警告されてもよい。別の例は、圧迫故障 2 8 6 である。このタイプの故障が検出される場合、応答処理は、使用者に位置を変えるよう促すことであってもよい。

20

【 0 2 3 6 】

上記は、故障が判別された後にとられる応答処理または他の行為に関係することが留意される。故障判別自体の行動またはステップは、信号分析のステップと、任意追加的に、臨床状況の知識とを伴う。応答処理は概して、故障判別に続く。

30

【 0 2 3 7 】

図 1 7 のダイアグラム 2 9 0 は、故障判別に用いられ得る、また別の分類化スキーム 2 9 2 を例証する。分類化スキーム 2 9 2 では、故障は、過渡的故障 2 9 4 及び永久的故障 2 9 6 に分けられる。過渡的故障 2 9 4 は、自己軽減するまたは自己解決する傾向がある故障であり、例えば、圧迫に関する故障 2 9 8、シャワースパイクに関する故障 3 0 2、過渡的ノイズに関する故障 3 0 4 などである。永久的故障 2 9 6 は、センサの寿命の終わりに直面される酸素ノイズ 3 0 6 を含む、時間と共に解決または矯正されない故障である。

【 0 2 3 8 】

図 1 8 のダイアグラム 3 0 8 は、故障判別に用いられ得る、また別の分類化スキームを例証する。分類化スキーム 3 1 2 では、特定の技術的な分類によって分類される、例示的な故障分類が示される。例えば、故障は、誤った測定を引き起こすセンサの周辺の局所環境に関する故障 3 1 4 と、後に誤った信号アーチファクトを引き起こすシステムエラーに関する故障 3 1 6 とに分けられる。故障 3 1 4 は、より区分けされ、局所的な傾向がある。故障 3 1 4 の例としては、圧迫に関する故障 3 1 8、及び初期創傷応答に関する故障 3 2 2 が挙げられる。故障 3 1 6 の例としては、水スパイクに関するものが挙げられ、それは、封止不良によって引き起こされることが多い。

40

【 0 2 3 9 】

これらの場合の各々、すなわち、圧迫、初期創傷応答、及び水スパイクまたは封止不良において、ならびに他の信号挙動と共に、故障判別及び応答処理ルーチンまたはアルゴリ

50

ズムによって使用される所定の信号基準が存在するであろう。受信された信号が基準を満たす場合、故障分類は、それに従って割り当てられるであろう。

【0240】

圧迫故障318の所定の信号基準は、ノイズパターンのタイプ及び/または生信号の変化の速度に基づいてもよく、すなわち、典型的には下向きであってもよい。圧迫故障は概して、食事の摂取に伴う信号の上昇と典型的には関連付けられる食後の上昇に先行されない。他の例示的な圧迫故障の信号基準は、それが、どちらかと言えばある状態から別の状態へとより2値的であり、平滑な移行ではないということである。圧迫故障の状況において検査され得る他の信号基準は、生理的变化と関連付けられないパターンに従うように見える信号のためのものである。圧迫故障に関する臨床状況情報の所定の基準としては、時刻、例えば、睡眠中の使用者が彼らのセンサの上に寝がえりをうつ場合がある夜間など、及び同様に睡眠を示し得る加速度計データ、または睡眠中の使用者に関してはより低速になり得る心拍情報、ならびにインピーダンスデータが挙げられ得る。グルコースセンサが静脈内に設置される静脈内システム内の圧迫の例として、増加されたインピーダンスは、血管壁に接して留まるセンサから生じることができ、例えば、酸素欠乏による非グルコース反応速度制限ノイズを生成する。臨床状況情報を決定する際のインピーダンスデータの使用は、本出願の譲受人によって所有され、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許公開第US-2012-0265035-A1号により完全に説明される。インピーダンスデータ、及びインピーダンスを算出するためのデバイスの例示的な使用は、下記に説明される。

10

20

【0241】

所定の臨床状況基準として用いられ得る他のデータとしては、圧迫故障は食事または薬剤送達によって先行されないことが多いため、食事が最近摂取されているか、またはインスリンが最近送達されているかが挙げられる。

【0242】

別の上述の故障分類は、初期創傷応答に関連し、その1つの種類は、「降下回復」と呼ばれる一時的な創傷治癒応答である。理論によって拘束されることを望みはしないが、降下回復は、埋め込み型センサの挿入による外傷によって、また場合によっては埋め込み付近の神経束の炎症からも引き起こされる場合があり、埋め込みエリアへの血流を低減する神経束をもたらすと考えられる。あるいは、降下回復は、血管付近への損傷に関係する場合があります。血管攣縮事象をもたらす。概して、ある期間にわたる埋め込みエリア内の局所的な血流の中断は、センサのエリア内の低減されたグルコースの量を導く。この時間の間、センサは、低減された感度を有し、グルコースを正確に追跡することができない場合がある。したがって、降下回復は典型的には、抑制されたグルコース信号として現れる。降下回復は、しばしば、信号の埋め込み後1日以内、最も一般的には埋め込み後12時間以内に出現することが多い。重要なことに、降下回復は、6~8時間以内に正常に解消する。降下回復の識別は、患者、医師、または使用者に、センサは短期の生理的応答によって一時的に影響を受けているだけであるということ、また正常な機能は数時間以内に戻る可能性が高いため、埋め込み物を除去する必要はないという情報を提供し得る。さらなる詳細は、本出願の譲受人によって所有され、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許公開第US-2014-0005509-A1号に見出され得る。

30

40

【0243】

降下回復故障を検出するために用いられ得る例示的な信号基準としては、上記の生理学的条件を示す信号の重度の低下、埋め込み経過時間に関するデータ、及び内部感度測定が挙げられる。パターンも用いられてもよく、かかるパターンは、かかる故障と共に事前に識別されている。かかるパターンを繰り返す信号は、降下回復故障を示すように推論されてもよい。

【0244】

降下回復故障を検出するために用いられ得る例示的な臨床状況基準としては、パターン分析が挙げられ、その場合、ベースパターンは、患者の臨床的グルコースプロフィールに

50

よって定義される。現在の信号は、現在の信号が患者の正常なグルコースパターンの外側にあるかを決定するために、かかるパターンに対して比較され得る。パターンはまた、患者が創傷応答タイプ故障のより高い危険性にあるか、例えば、患者がかかる故障に直面するパターンを有しているかを決定するために、確立され、使用されてもよい。

【0245】

降下回復に加えて、他の創傷応答もまた、故障の原因であってもよく、したがって、それら自身の分類に、またはより広い創傷効果分類の一部として分類され得る。次に、適切な応答処理が、かかる故障に関して定義され得る。他の創傷応答の例示的な信号基準としては、生理的環境と作用電極との間の電気化学的インピーダンスの増加を測定するための、作用電極と外部電極との間のインピーダンス測定が挙げられる。かかるインピーダンス測定は、他の場所により詳細に説明される。

10

【0246】

別の例示的な故障分類では、センサにおける局所的効果は、グルコースなどの検体が適当に測定されることを妨害される場合がある。このタイプの故障またはエラーの例としては、センサの膜が悪影響を受けているものが挙げられる。しかしながら、概して、かかる故障は、「寿命の終わり」期間に近いセンサの特性である。例えば、生物付着は、かかる故障を引き起こし得る。この場合、例示的な信号基準としては、センサの埋め込みからの時間量、及び特定の特性ノイズパターンが挙げられ得る。他の基準としては、より低いグルコースレベルにおけるものと比較して、より高いグルコースレベルにおける増加されたノイズが挙げられる。センサのかかる局所的効果による故障を検出するために用いられ得るまた他の信号基準では、作用電極と外部電極との間のインピーダンス測定は、生理的環境と作用電極との間の電気化学的インピーダンスの増加を測定するために用いられてもよい。異なる電極電位における比較応答もまた、用いられてもよい。

20

【0247】

生物付着に加えて、酸素ノイズも、同様にセンサまたは膜における局所的な効果として引き起こされる故障であってもよい。例示的な酸素ノイズの信号基準としては、類似の信号特性のいくつかのエピソードが挙げられる。これは、例えば、いくつかの「小さい」エピソードが、より大きいエピソードが出現し始める前に存在する、上記の生物付着故障と対照的であり得る。換言すれば、生物付着故障では、より高い周波数及びより長い持続時間のより大きいエピソードが出現する前に、より低い周波数及び持続時間のいくつかのエピソードが存在する。概して、センサセッションにわたる信号周波数の増加は、酸素ノイズ故障の基準であってもよい。

30

【0248】

これらの「局所的効果」故障では、臨床状況もまた、どのように応答するか決定に使用されてもよい。1つのタイプの応答処理では、ノイズは、高いグルコースレベルにおける可能性がより高いため、モニタは、例えば、100 mg/dLを下回るものなどの「低グルコース」レベルのグルコース値のみを表示するか、または信頼してもよい。

【0249】

別のタイプの故障は、センサの寿命の終わり（「EOL」）を含む。具体的には、本明細書に説明される連続グルコースセンサの実施形態は、センサが信頼性の高いセンサデータを提供し得る有用寿命を有してもよい。有用寿命後、センサは、もはや信頼性が高くはなくともよく、不正確なセンサデータを提供する。EOLの兆候は、認識されてもよく、結果として得られる使用者の安全性または不便を防止してもよい。有用寿命を超えた使用を防止するために、いくつかの実施形態は、センサがもはや使用されるべきではないと決定された後、使用者にセンサを変更するように通知する。センサがもはや使用されるべきではないと決定するために、種々の方法が使用されることができ、例えば、センサが初めて使用されて（例えば、使用者に初めて埋め込まれたとき、またはセンサ電子機器に初めて電氣的に接続されたとき）からの所定の発生時間量、またはセンサが欠陥品であるという決定（例えば、膜の破裂、不安定な感度などによる）などである。センサがもはや使用されるべきではないと決定された後、センサシステムは、使用者に、例えば、使用者に新

40

50

たなセンサを使用するよう聴覚的及び/もしくは視覚的に促すことによって、ならびに/またはディスプレイを停止するか、もしくはディスプレイ上に新たな(もしくは即時の)センサデータを表示することを止めることによって、新たなセンサが使用されるべきであることを通知し得る。

【0250】

いくつかの実施形態では、例えば、危険因子命令(単数または複数)、アルゴリズム(単数または複数)、及び/または関数(単数または複数)を使用して、センサEOLを示す複数の危険因子が、評価されてもよい。概して、EOL症状は、進行性であり、例えば、全ての症状(またはエピソード)がセンサ不良を示すわけではない。危険因子の各々は、周期的に、またはセンサデータの受信(例えば、5分毎)毎に、もしくはより断続的に(例えば、数時間毎または毎日)、断続的に評価されてもよい。危険因子は、経時的に、反復的に決定されるか、平均されるか、または傾向化(trended)されることができ、その結果は後の処理に使用され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の危険因子の評価は、1つ以上の基準を満たすBG内の傾向化されたエラー(例えば、外れ値検出による)などの別の事象によって引き起こされてもよい。

10

【0251】

いくつかの実施形態では、EOLの検出は、EOLシグネチャまたは危険因子を各々個別に検出する方法の組み合わせを使用して達成されてもよい。方法またはシグネチャの組み合わせは、改善された特異性(例えば、低い偽の正)をもたらしてもよい。EOL決定方法またはアルゴリズムは、EOLを決定する際に危険因子の組み合わせを使用し得ることが認識されるべきである。

20

【0252】

いくつかの実施形態では、好適な危険因子は、限定されるものではないが、以下のものを含むリストから選択されてもよい:センサが使用されている(例えば、埋め込まれている)日数、センサ感度か、または規模及び履歴を含む、信号感度の減少があったか(例えば、1つ以上の所定の基準と比較したセンサの感度の振幅及び/または変動性の変化)、ノイズ分析(例えば、EOLノイズ因子(歪度、スパイク状度、及び回転))、持続時間、規模、及び履歴、スペクトルコンテンツ分析、パターン認識)、酸素(例えば、濃度、及び/または所定の酸素濃度パターンがあるかどうか)、グルコースパターン(例えば、平均、変動性、食事特性、例えば、ピーク間エクスカッションなど、期待される挙動対期待されない挙動、例えば、食事後にグルコースが期待されるように上昇していないなど)、エラーの方向を含む、基準BG値とEGVセンサ値との間のエラー、(BGまたはEGVが他のものと比較してより高く読み取っているか)、ならびにセンサ線形性の測定(またはその欠如)。センサ線形性は、特定の測定範囲(例えば、グルコースセンサに関しては40~400mg/dL)にわたるセンサの感度の一貫性を指す。例えば、センサ信号が、低BGと共に低く、及び高BGと共に高く読み取っているとき、線形性は仮定されてもよく、それに対して、センサ信号が、低BGと共に低く読み取っているが、高BGと共に高くよみとっていないとき(特定のBG値を超えて変化または増加していない)、(基準BG値とEGVセンサ値との間のエラーに基づいて)非線形性が仮定されてもよい。

30

【0253】

EOLの決定に有用であり得る1つの危険因子は、センサが使用されている(例えば、埋め込まれている)日数である。いくつかの実施形態では、センサが使用されている日数は、初期の較正データを使用して、センサ初期化、センサ電子機器とのセンサの動作可能な接続、使用者が入力したデータなどに部分的に基づいて決定される。いくつかの実施形態では、システムは、センサの再開を検出し、埋め込み以降の日数の決定に再開情報を使用してもよい。

40

【0254】

いくつかの実施形態では、例えば、特定の日数などの特定の閾値が満たされているとき、その閾値と関連付けられる特定の変数は、EOL関数に自動的に使用されてもよい。例えば、センサが使用されている日数が少なくとも4日と決定される場合、センサが使用さ

50

れている日数は、自動的に使用される、及び/または、閾値が満たされているということの単純なはい/いいえ指標である。いくつかの実施形態では、センサが使用されている日数が、センサが使用を認められている日数の少なくとも1/3である場合、センサが使用されている日数が、自動的に使用される。他の実施形態では、センサが使用されている日数が、センサが使用を認められている日数の少なくとも1/2、2/3、または3/4などである場合、センサがある日数が自動的に使用される。いくつかの実施形態では、センサが使用されている実際の日数が、EOL関数に常に使用される。いくつかの実施形態では、EOL関数は、所定のセンサ使用日数後に実施される。

【0255】

さらにまたはあるいは、埋め込み以降、センサがより長く使用されればするほど、より多くのセンサ組織界面変化が、センサ機能に影響する可能性が高くなるため、挿入からの経過時間が、EOL危険因子値（例えば、回復の見込みまたは未来のセンサ不良の確率）にマッピングされてもよい。1つの例では、EOL危険因子値は、1日目～5日目は約1.0にマッピングされ、5日目からは漸進的に低減し、8日目に0.5、10日目に0.2、及び14日目に約0.1に達する。他の値及び閾値は、当業者によって認識され得るように使用されてもよい。

【0256】

EOLの決定に有用であり得る別の危険因子は、センサ感度が、または規模及び履歴を含む、信号感度の減少があったか（例えば、1つ以上の所定の基準と比較したセンサの感度の振幅及び/または変動性の変化）である。いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、信号感度の効果があったかを決定するように構成されてもよい。例えば、いくつかのセンサに関して、それらの感度は、センサの寿命の大部分、例えば、3、5、または7日にわたり、上ヘドリフトするか、または相対的に平坦なままである。EOLに向かって、グルコースの変化に対するセンサの感度は、減少してもよい。この低減は、以下のうちのいずれかを決定することによって、数時間（例えば、12時間）にわたり単調に生じる感度の降下として認識されてもよい：(a) 感度の変化（例えば、生信号内の $m = m \times \text{グルコース} + \text{ベースライン}$ ）または (b) センサ生計数信号の低減。例えば、以下の等式が使用されてもよい：

中央値（直近12時間にわたる生計数） - 中央値（直近12～24時間にわたる生計数）
 $< 2 \times \text{直近12時間にわたる標準偏差}$ であれば、センサは、EOLに近くてもよい。

【0257】

いくつかの実施形態では、信号感度に関する統計値（例えば、中央値、百分率、四分位範囲など）を説明する他の形式の信号が、EOLを検出するために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、信号感度の減少があったかどうかは、測定された信号感度を所定の信号感度閾値またはプロフィールに対して比較して、測定された信号感度が許容可能範囲内にあるかを決定する決定を含む。許容可能範囲は、センサのインピット口及び/またはインピボ試験の前などの先験的情報に基づいてもよい。いくつかの実施形態では、測定された信号感度は、許容可能範囲外であり、信号感度は、EOL関数に自動的に使用されてもよい。いくつかの実施形態では、測定された信号感度、感度の変化、及び/または所定の感度低下の指標が、EOL関数における入力または変数として使用されてもよい。

【0258】

いくつかの実施形態では、EOL関数における感度変数は、特定のセンサセッション中（例えば、宿主中のセンサの寿命中）の感度の傾向に基づく。例えば、信号感度の減少があったかの決定は、第1の時点における第1の測定された信号感度を、第2の時点における第2の測定された信号感度に対して比較して、測定された信号感度の変化の速度が許容可能範囲内であることを決定することを含む。許容可能範囲は、センサのインピット口及び/またはインピボ試験の前などの先験的情報によって決定されてもよい。1つの例では、1日にわたって20%を超える変化が、EOLの指標であってもよく、EOL検出関数における入力として有用であってもよい。1つの例では、12時間にわたって20%を超える加速の速度（例えば、感度の降下の速度）が、EOLの指標であってもよく、EOL検出

10

20

30

40

50

アルゴリズムにおける入力として有用であってもよい。

【0259】

いくつかの実施形態では、信号感度の変化の速度は、生センサデータ（例えば、計数）の低速移動平均に部分的に基づいて決定されてもよい。この実施形態は、大部分の患者に関して、経時的な（例えば、数日以上）平均グルコースは相対的に一定のままであるという事実を利用しており、したがって、（例えば、経時的な（例えば、2、3、4、5、6、7日以上）（無較正（生またはフィルタリングされた））センサデータの平均の変化は、経時的なセンサの感度の変化として解釈されてもよい。低速移動平均の結果は、EOL関数内への入力または変数として有用であり得る感度低下の定量化可能な量、及び/または単純なはい/いいえ指標であり得る。

10

【0260】

例えば、プロセッサモジュールは、直近 \times 時間（例えば、24時間）の平均、方形窓平均、または指名関数的忘却因子を用いるフィルタを使用して、低速移動平均を計算し、センサ感度を経時的に評価してもよい。指名関数的忘却因子を用いるフィルタの1つの例では、「 α 」は、以下の通り使用されてもよい：

パラメータ $(n) = \text{パラメータ}(n-1) \times (1 - \alpha) + \text{新たな情報} \times \alpha$

式中、 α は、どれだけ履歴を忘れたいと望むか（どれだけ早く忘却するか）を定義する。上記の等式中、 α は、「忘却因子」である。 α は、0～1の間で変動してもよく、その値は、モデルによってどれだけ速く古い測定が忘却されるかを記述する。1に近い α の値に関して、モデルは、最近の測定値により迅速に適合する。0に近い α の値に関して、モデルは、最近の測定値によりゆっくりと適合する。 α の値は、センサが埋め込まれてからの経過時間に依存してもよい。 α が0.01である場合、 $1 / 0.01$ （すなわち、100の時定数）サンプルにおいて、前の情報の63%が忘却される。したがって、サンプリング率が12サンプル/時間である場合、信号の63%が、100サンプル、例えば、約8時間によって忘却されるであろう。かかる例では、約1日である3つの時間パラメータまたは定数を用いて、前の日からの信号の5%のみ（すなわち、 $0.37 \times 0.37 \times 0.37 = 0.05$ ）が留まるということになる。算出は再帰または非再帰であってもよいことが、さらに留意される。

20

【0261】

いくつかの実施形態では、感度損失が、EOLを示してもよい。感度損失は、基準電極容量、酵素枯渇、膜変化などを含む、センサまたは他の機構の周辺の生理的創傷治癒及び異物機構によって、センサEOLに向かって生じてもよい。

30

【0262】

いくつかの実施形態では、センサ感度は、無較正センサデータの分析（例えば、生またはフィルタリングされたもの）を使用して計算されてもよい。1つの例では、生計数の低速移動平均または中央値は、負の傾向を示し始め、センサは、感度を失っている場合がある。感度の損失は、センサ出力の短期的（例えば、約6～8時間）な平均（または中央値）を算出し、それを、期待される、より長期的（48時間）な平均センサ感度によって正規化することによって計算されてもよい。短期的感度対長期的感度の比が70%未満であれば、感度を失っているセンサの危険性があってもよい。感度の損失は、EOL危険因子値に翻訳されてもよく、例えば、比が約70%であるまでは約1の値、50%では0.5、25%では < 0.1 などである。

40

【0263】

感度に関係するEOLの危険性の代替的な計算は、グルコース指突刺し読み取りなどの外部基準を使用してもよい。いずれの場合でも、特定の推定感度損失は、本明細書の他の部分に説明される機能を使用して、EOL危険因子値に変換されてもよい。

【0264】

いくつかの実施形態では、センサ感度は、センサデータ（例えば、無較正センサデータ）を基準血中グルコース（BG）と比較することによって計算されてもよい。例えば、較正アルゴリズムは、センサと基準BGとの間の系統的バイアスに基づいて、グルコースの

50

推定を調節する。EOLアルゴリズムは、較正におけるエラーまたは下方ドリフトと呼ばれるこのバイアスを使用して、EOL症状を定量化するか、または適格としてもよい。較正におけるエラーは、不規則な較正時間を説明するために正規化され、最近のデータにより重みを与えるように平滑化されてもよい（例えば、移動平均または指名関数的平滑化）。いくつかの実施形態では、EOL危険因子値は、結果として得られる平滑化された較正におけるエラーに基づいて決定される。かかる実施形態では、EOL危険因子値は、較正 > -0.3 におけるエラーの全値に関して1であり、較正 $= -0.4$ におけるエラーにおいて 0.5 まで低減し、較正 $= -0.6$ におけるエラーに関して < 0.1 まで低減する。

【0265】

EOLの決定に有用であり得る別の危険因子は、例えば、EOLノイズ因子（歪度、スパイク状態、及び回転）、持続時間、規模、及び履歴スペクトルコンテンツ分析、パターン認識などの、ノイズ分析に基づいたノイズである。いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、ノイズ（例えば、振幅、持続時間、及びノまたはパターン）を評価して、EOLを示す所定のノイズパターンが存在するかを決定するように構成されてもよい。例えば、典型的なセンサEOLシグネチャとしては、スパイク活動の増加が挙げられてもよく、それは、種々のスパイク検出の方法を使用して（例えば、負の変化の平均速度を計算することによって）検出され得る。

【0266】

いくつかの実施形態では、ノイズの持続時間は、EOLを示してもよい。有用であり得るいくつかのノイズ検出アルゴリズムは、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許第8,260,393号にさらに詳細に説明される。いくつかの実施形態では、ノイズ持続時間危険因子メトリックの算出への入力は、センサデータのノイズ分類化である。例えば、各生センサ計数は、センサ及びフィルタリングされたセンサ計数及びそれらの微分係数の相対的な規模に基づいて、クリーン、軽度ノイズ、中程度ノイズ、または重度ノイズとして分類されてもよい。この情報は、重度ノイズ持続時間（例えば、重度ノイズ状態にあるセンサデータの量）を、EOL危険性を反映するメトリックに翻訳するために使用されてもよい。このメトリックの算出の背後にある仮定は、センサEOLは、いくつかのサンプルの断続的なノイズよりもむしろ、連続的なノイズが検出される場合に、エピソードとして現れるということである。したがって、EOLアルゴリズムは、より長い持続時間をより不利にする場合がある。したがって、各サンプル時間において、その点までのノイズの総持続時間が、その点におけるEOL危険因子値を算出するために使用される。

【0267】

いくつかの実施形態では、所定のEOLシグネチャ（ノイズパターン）が存在するかは、パターン認識アルゴリズムを使用して、測定される信号を評価して、センサ信号内の所定のEOLシグネチャを決定及び識別することを含む、決定を含む。例えば、測定されるセンサ信号をノイズの端部のノイズパターン特性に対して比較することによって、記録されるノイズパターンが、予測されるノイズパターンに類似であるかが決定されてもよい。

【0268】

他の実施形態では、所定のノイズパターン（EOLシグネチャ）が存在するかの決定は、測定される信号を所定のノイズパターンに対して比較して、記録されるノイズパターンが所定のノイズパターンに類似であるかを決定することを含む。例えば、所定のノイズパターンは、短い時間枠内の一連の特定の負のスパイクを含んでもよい。所定のノイズパターンはまた、所与の時間枠に関するスパイク活動の増加を含んでもよい。

【0269】

一実施形態では、変化の速度に関する閾値検出は、上方または下方スパイクを検出するために使用されてもよい。スパイクは、当業者によって認識され得るように、種々の方法によって検出されてもよい。例えば、点間差及び閾値化、鮮鋭度フィルタなどである。例えば、アルゴリズムまたは関数は、上方スパイクに関しては $a + 1$ 、下方スパイクに関しては $a - 1$ を出力してもよい。このスパイクデータ時系列を使用して、上方スパイク検出

アルゴリズム、または下方スパイク検出アルゴリズム、または総スパイク検出（例えば、正または負のスパイク時系列）アルゴリズムのいずれかが使用されてもよい。

【0270】

いくつかの実施形態では、これらのスパイク検出関数を使用するEOL検出は、スパイク時系列の移動平均上の負の閾値（例えば、正の2倍の負のスパイク）、または総スパイク活動の3～4倍の増加を示す総スパイク活動上の閾値（例えば、3または4）を使用して達成されてもよい。最小二乗加速フィルタなどの他の形式のスパイク検出が、用いられてもよい。いくつかの実施形態では、EOL危険因子値は、スパイクメトリックの値が<1の場合は1と決定されてもよく、スパイクメトリック>2の場合は0.5まで低減し得、スパイクメトリック>5の場合は<0.1まで低減し得るといった具合である。

10

【0271】

さらにまたはあるいは、高周波数活動またはパターンが、EOL検出に使用されてもよい。例えば、EOLシグネチャパターンは、パワースペクトル密度(PSD)または高速フーリエ変換(FFT)がセンサデータ上で実施されるときに、高周波数活動の顕著な増加を示してもよい。正常なグルコース信号は、非常に低い周波数（例えば、0及び1.8mHz）を有する。その結果、高域フィルタまたは帯域フィルタが、高周波数活動と関連付けられるEOLパターンを検出するために使用されてもよい。

【0272】

いくつかの実施形態では、低速変化する長時間スケール平均信号が、データを正規化して、検出方法の信頼性、例えば、信号感度またはノイズパターンを強化するために使用されてもよい。例えば、以下の定義を使用して：

20

長時間スケール = 長時間（1～2日）の移動平均またはフィルタリングされた生グルコースデータ

シグネチャ = 短期的（約4～6時間）なフィルタリングされた（スパイク検出を含む）データ

正規化された信号 = シグネチャ / 長時間スケール

【0273】

正規化された信号の閾値及び持続時間制約が、EOLシグネチャを検出するために適用されてもよい。その結果、EOLは、以下の場合に検出されてもよい：

正規化された信号 > 特定の持続時間よりも大きいものに関する閾値

30

【0274】

いくつかの実施形態では、閾値及び持続時間は、特異的な感度及び特異性を達成するために最適化されてもよい。あるいは、短い持続時間制約を有することは、EOLの代わりに酸素ノイズを検出するために使用されてもよい。

【0275】

いくつかの例では、EOLノイズは、信号上で識別可能な既知のEOL不良モードを評価する種々のアルゴリズムに基づいて、センサEOL特異的であるように決定されてもよい。それは、例えば、複数のピーク及び谷(vallay)またはいくつかの派生的な兆候の変化などの断続的な素早い回転または振動を伴う、エピソードの持続時間にわたって負に傾斜した、大きい(30%を超える点間降下)下方スパイクを有してもよい。ノイズ判別は、これらの特徴を使用して、センサがEOL症状を示すかを識別することができ、また規模及び持続時間に依じて、エピソードからEOL危険因子値を算出することができ、それは、ノイズ因子とも呼ばれる。

40

【0276】

EOLの決定に有用であり得る別の危険因子は、酸素である（例えば、濃度、及び/または所定の濃度パターンが存在するか）。例えば、いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、所定の酸素濃度及び/または酸素濃度と関連付けられる傾向もしくはパターンが存在するかを決定するように構成されてもよい。酸素濃度の定量化に有用な任意の酸素センサが、ここで有用であってもよく、センサから分離していてもよく、一体であってもよい。ポテンシオスタットを含む電気化学センサでは、酸素測定を決定するために、

50

パルスアンペロメトリック検出が用いられ得る。パルスアンペロメトリック検出は、電気化学システム内の作用電極（または基準電極）の電圧を、例えば、正の電圧（例えば、グルコースを検出するために + 0.6）と負の電圧（例えば、酸素を検出するために - 0.6）との間で、切り替える、周期化する、またはパルス化することを含む。いくつかの実施形態では、還元に不十分な酸素が利用可能であるとき、対向電極において酸素欠乏が見られ、それは、作用電極からの電流を平衡させることができないという点で、対向電極に影響を及ぼす。対向電極に不十分な酸素が利用可能であるとき、対向電極は、接地または 0.0 V であり得るその最も負の値まで、電子の電気化学的探索において駆動されることができ、これは、基準をシフトさせ、下記により詳細に説明されるようなバイアス電圧を低減する。換言すれば、虚血の一般的な結果は、グルコース濃度の関数として、センサ電流の下落として見られるであろう（例えば、より低い感度）。これは、低減されたバイアスのため、作用電極がもはや、その表面に到達する H₂O₂ の全てを酸化しないために起こる。

10

【0277】

いくつかの実施形態では、非酵素電極またはセンサが、酸素センサとして使用されてもよい。例示的な酵素及び非酵素作用電極を有する二重作用電極センサでは、非酵素電極は、バイアス電位を正值（例えば、600 mV ~ 800 mV）から負の値（例えば、負の 600 mV ~ 800 mV）に変化させることによって、酸素センサとして使用されてもよい。この電位では、溶解酸素は、低減され、非酵素電極を通して負の電流を生み出す。いくつかの実施形態では、非酵素電極上のバイアス電位を指定の正のバイアスと負のバイアスとの間で切り替えることによって、二機能性電極が生じる。正のバイアスが適用されるとき、電流は、ベースラインに関係してもよく、負のバイアスが適用されるとき、電流は、局所酸素濃度に関係してもよい。

20

【0278】

グルコースオキシダーゼベースのセンサは、存在する酸素の量によって制限されることが知られている。酸素レベルが閾値を下回って低減すると、酵素電極電流は降下し（「酸素飢餓」）、一方、グルコース濃度は一定のままである。この酸素飢餓は、実際のグルコースレベルよりも低いものが報告される場合があるため、低減された正確さをもたらす場合がある。酸素飢餓は、センサが皮下環境内でカプセル化されている場合などに、センサ寿命の終盤に生じ得る。その結果、酸素を測定できることは、このカプセル化及びセンサの EOL の検出を可能にする。

30

【0279】

いくつかの実施形態では、所定の酸素濃度パターンが存在するかは、酸素濃度が適切であるかを見るために、酸素濃度パターンを再調査することを含む決定を含む。例えば、経時的な酸素利用可能性の低減を示す酸素濃度パターンは、センサの EOL を示してもよい。

【0280】

EOL の決定に有用であり得る別の危険因子は、グルコースパターンである（例えば、平均、変動性、食事特性、例えば、ピーク間エクスカッションなど、期待される挙動対期待されない挙動、例えば、食事後にグルコースが期待されるように上昇していないなど）。

40

【0281】

EOL の決定に有用であり得るまた別の危険因子は、エラーの方向（例えば、BG または EGV が他のものと比較してより高く読み取っているか）を含む、及び/またはフラグ付きの外れ値を利用する、基準 BG 値と対応する校正センサデータ（推定グルコース値、または EGV）との間のエラーである。いくつかの実施形態では、システムは、基準値（例えば、BG）とセンサ値（例えば、EGV）との間の相違を識別してもよい。例えば、基準値とセンサ値とに大きな差がある場合、何かが正しく稼働していない可能性が高い。特定の実施形態では、基準値とセンサ値との間の大きな相違は、センサ寿命の終わりを示してもよい。いずれの特定の理論にも拘束されることを望むものではないが、これは、セ

50

ンサが、すべきものより高くか、または低くかのいずれかで読み取っているためと考えられる。いくつかの実施形態では、エラーの方向、例えば、BGがEGVより高いかまたは低いか、EOL指標として使用される。EOLの決定に有用であり得るまた別の危険因子は、センサの線形性（またはその欠如）の測定である。上記に説明される通り、センサ線形性は、特定の測定範囲（例えば、グルコースセンサに関しては40～400mg/dL）にわたるセンサの感度の一貫性を指す。

【0282】

いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、種々の危険因子を評価して、EOL危険因子値を提供するように構成され、それは、単純な2値（はい/いいえ）指標、見込みもしくは確率スコア（例えば、相対的にスケール化されたものまたはパーセンテージ）、及び/または実際の数（例えば、種々の試験の出力）を含んでもよい。危険因子値は、アルゴリズムに使用される重みが修正される場合に、スケール化されてもよい。

10

【0283】

いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、確率関数を実行して、EOLの確率及び/または複数のEOL危険因子のうちの一つ以上に関する回復の見込みを決定するように構成される。いくつかの実施形態では、危険因子は、一つ以上のパラメータに基づいてスコア（例えば、0～1）にマッピングされる。スコアは、特定の危険因子または危険因子のセットを、例えば、センサがEOLからの特定の危険因子から回復する可能性を示すEOL危険因子値に翻訳する関数によってマッピングされてもよい。危険因子出力をEOL危険因子値への翻訳する他の方法は、当業者によって認識されるように、例えば、一つ以上の基準、アルゴリズム、関数、または等式を使用することによって、使用されてもよい。

20

【0284】

いくつかの実施形態では、危険因子は、それらの性向を定量化して、EOLを示すために、所定のメンバシップ関数を使用してファジー化される。本明細書で使用されるとき、メンバシップ関数は、条件が満足される程度、または値がその関数によって定義されるファジーセットに属する程度を定義する。2値論理では、数は、条件を完全に満足させるか、または全く満足させないかのいずれかであり、ファジー論理では、数は、メンバシップ関数によって説明される特定の程度まで条件を満足させ得る。

【0285】

2値指標関数の例として、ノイズレベルは、厳しい閾値、例えば、「5」と比較され、5を下回る任意の値（例えば、4.9）は、ノイズを含まないものとして取り扱われ、5を上回る任意の値（例えば、5.1）は、許容し難いレベルのノイズを有するものとして取り扱われる。ファジーメンバシップ関数の例として、S形状が、ノイズレベルの評価における平滑な移行を定義するために使用されてもよい。曲線の変曲点は、5に設定され、したがって、その点では不連続性は存在しない。したがって、上記と同一のノイズの値（4.9及び5.1）は、ここでは非常に類似して取り扱われる。ファジー化は、値が、特定のメンバシップ関数によって定義されるファジーセットに属する程度の決定である。

30

【0286】

いくつかの実施形態では、複数の危険因子の各々は、各変数が閾値を満たすように決定される場合、センサのEOLを部分的に示す。いくつかの実施形態では、複数の危険因子のうち少なくとも2つが閾値を満たすように決定される場合、その少なくとも2つの危険因子の組み合わせは、センサのEOLを示す。

40

【0287】

システムは、EOL状態を決定するように構成されてもよい。一実施形態では、見込みまたは確率分析が、センサのEOL状態を決定するために使用されてもよい。危険因子の出力は、EOL決定プロセスへの入力となる。例えば、危険因子の出力は、例えば、0～1の値、確率または見込みスコア、実際の値（危険因子評価（単数または複数）からの出力）などのEOL危険因子値にマッピングされてもよい。EOL危険因子値は次に、EOL決定関数への入力となり、それによって、危険因子は、確率分析、決定マトリックス、

50

種々のサブルーチンなどを使用して、重み付けされるか、または別様に処理されて、実際のEOL指標、EOLの確率（または見込み）、EOLまでの予測される時間などを決定してもよい。確率関数、決定関数、種々のサブルーチンなどは、当業者によって認識されるように、EOL決定関数として実装されてもよい。

【0288】

一実施形態では、決定融合は、それを通して種々の入力処理される関数として使用されてもよい。決定融合は、各入力または変数と関連付けられる個々の検出器アルゴリズムの感度及び特異性に基づいて、融合ベイズ見込み推定を提供してもよい。好適な危険因子が測定され、併せて融合されて、センサがEOLに達したか否かを決定する。決定は、各々の個々の危険因子に基づいて、「はい」EOLまたは「いいえ」EOLに関して行われ得る。例えば、センサ感度が、ある時間量 t にわたり m を超えて減少していれば、「はい」EOLであり、さもなければ「いいえ」であり、またはセンサが、（所定の閾値レベルを上回る）重度ノイズを直近24時間のうちの12時間を超えて有している場合、「はい」EOLであり、さもなければ「いいえ」である。

10

【0289】

個々の決定は、単一のベイズ見込み値へ組み合わせられてもよく、それは、EOLの検出における各変数の感度及び特異性を使用して、EOLに関する最善の最終決定を行うために使用され得る。初めに、各決定は、以下の等式を使用して見込み値に変換される：

【数11】

$$\lambda(d) = \frac{P(d|H_1)}{P(d|H_0)}$$

20

式中、 d は、0または1（いいえまたははい）の2値決定であり、 H_1 は、EOLが存在する場合であり、 H_0 は、EOLがない場合であり、 $P()$ は、確率関数である。実践では、これは、「はい」に関しては、決定 = 感度 / (1 - 特異性)、「いいえ」に関しては、決定 = (1 - 感度) / 特異性を意味する。高い感度及び特異性を有する個々の変数試験に関して、 λ は、1の決定に関しては非常に高く、0の決定に関しては非常に小さいであろう。

【0290】

いくつかの実施形態では、個々の見込み値は、各々の個々の変数の能力を考慮して非EOLからEOLを分離する最終的な融合見込み値のために、一緒に乗じられる。したがって、より感度が高く、特異的な試験には、最終的な決定においてより大きな重みが与えられるであろう。閾値は、EOL及び非EOLの最善の分離を達成するために、最終的な融合見込み値のために実験的に決定されてもよい。

30

【0291】

いくつかの実施形態では、線形判別分析(LDA)が、入力変数を取り、出力決定を提供することによって、EOL決定関数として使用されてもよい。

【0292】

いくつかの実施形態では、EOL入力または変数が所定のメンバシップ関数を使用してファジー化されるとき、結果として得られる全データ品質メトリックに関するメンバシップの程度は、所定の重みに従ってスケール化され、計算されるグルコース値の全体的な品質の指標を生成するために組み合わせられる。重みは、各メトリックに適用可能であってもよく、メトリックがEOLをどれだけ示すかを示してもよい。これらの実施形態は、例えば、上記に説明される通り、メンバシップ関数及びファジー化などのいくつかのファジー論理概念を使用して、各データ品質メトリックの重大度の程度を決定してもよい。EOL検出の結果は、単純な合/否値を超えてEOLの見込みを決定する信頼度指標であってもよい。

40

【0293】

いくつかの実施形態では、EOL状態は、事象の発生というよりもむしろ、センサが事

50

象から回復していない見込みに基づいて決定されてもよく、センサが回復していない見込みは、センサが、もはや性格ではない可能性が高いか、または長いノイズのエピソードを有している（例えば、危険因子評価（単数または複数）に基づく）状態として定義されてもよい。EOL指標はまた、（例えば、エピソードが、末期的というよりもむしろ過渡的であってもよい）回復の可能性を示してもよい。いくつかの実施形態では、システムは、回復の見込みを決定する、及び/またはセンサもしくはセンサデータを次のx時間にわたり監視して、センサがEOL症状から回復し得るか（例えば、センサが次の24時間内に使用者に正確なデータを提供する見込み）を決定するように構成されてもよい。いくつかの実施形態では、センサは、センサが、未来の（例えば、24時間）のグルコースを追跡していないか、数時間（例えば、12時間）の間にグルコースを全く示していないという高い確率が決定される場合にのみ、EOLであると決定されるであろう（例えば、不正確さは、標準（例えば、20%または20mg/dL以内）を使用してEGVを基準BGと比較することによって決定されてもよい）。

10

【0294】

システムは、任意追加的に、危険因子を監視して（例えば、例えば、EOL指標がEOLの見込みを決定した後、より頻繁に）、センサがEOL決定から回復しない確率が非常に高いかを決定するように構成されてもよい。センサがEOLから回復するかを決定するのに好適な関数またはアルゴリズムは、当業者に既知のものから選択されてもよい。例えば、センサが回復するかの決定は、1つ以上の危険因子の評価に基づいて、0~1のスケール化であってもよい。

20

【0295】

いくつかの実施形態では、システムは、最近の履歴に基づいて、センサがEOL決定から回復する見込みを決定するように構成されてもよい。例えば、EOL決定関数は、センサが未来にグルコースを追跡しないであろうということ、またはセンサが延長された持続時間の間にグルコースを全く検出していないということの確率が高い場合に、EOL状態を高い確率で決定してもよい。延長された持続時間としては、12時間を超える期間が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、回復の見込みの検証または決定中にセンサデータの表示を一時停止するように構成され、その後、プロセッサモジュールは、センサがEOL症状から回復したと決定される場合に、センサデータの表示を再び可能にするようにも構成されてもよい。

30

【0296】

いくつかの実施形態では、EOLの断続的な兆候は、高度な信号フィルタリング技術を始めのために使用されてもよい。かかるフィルタリング技術は、例えば、その全体が参照により本明細書に援用される特許第8,260,393号により詳細に説明されるように、説明される。

【0297】

いくつかの実施形態では、監視アプリケーションは、カウントダウンタイマを開始してもよく、それは、期限が切れると新たなセンサの挿入を要求または提案する。

【0298】

「寿命の終わり」センサの問題のさらなる詳細は、本出願の譲受人によって所有され、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許公開第US-2014-0182350-A1号に見出される。

40

【0299】

図18、また特に故障316に戻ると、故障は、例えば、誤った信号アーチファクトをもたらす、システムエラーとして分類されてもよい。これらの故障においては、センサ、センサまたはセンサ電子機器内の接続、送信機エラーなどに関係するものなどのシステムエラーは、信頼性の低い検体読み取りをもたらす多様な有害な信号アーチファクトを引き起こす場合がある。1つの下位分類化としては、水スパイクにつながり得る封止不良が挙げられる。かかる故障に関する信号を試験するために用いられ得る例示的な所定の信号基準としては、例えば、素早い正の上昇などの、短期間にわたる生信号の変化が挙げられる

50

。この故障判別に使用され得る他の信号としては、センサの温度が挙げられ、それは、患者がシャワーまたは熱い浴槽に入ったことを示してもよい。他の例示的な信号基準としては、時刻及び/または温度センサからの信号が挙げられる。ここで、温度は、臨床状況情報の決定においてこの状況で用いられており、また、例えば、温度補償のためなどの温度自体の使用とは反対に、臨床状況の決定の目的のために用いられていることが留意されるべきである。したがって、臨床状況としての使用のために、測定される温度は概して、臨床状況基準と比較されて、臨床状況情報を決定する。述べられている通り、決定は、曖昧さを回避するためにさらなる臨床状況情報を必要とすることが多い。例えば、センサの温度（測定される信号）が、特定の値まで上昇するか、または特定の値（臨床状況基準）、例えば、5°を上回る所定の閾値まで上昇する場合、それは、シャワーを浴びていることを示してもよい（臨床状況情報）。他の臨床状況情報と共に考慮されるとき、例えば、規則的なシャワーの時間などのパターンデータ、及び/または例えば、スパイクなどの信号データは、水スパイクの明確な評価につながり得る。別の下位分類化としては、静電気ノイズに関係する故障が挙げられ、それは、特に、反復的な活動中及び乾燥した天気において、センサまたは電子機器パッチ上の衣服の摩擦によって引き起こされる場合がある。かかる故障を示し得る信号情報としては、信号の周波数コンテンツの分析及び故障判別基準との比較が挙げられる。臨床状況データとしては、例えば、送信機上または監視アプリケーションとデータ通信している付随の携帯デバイス上の加速度計データから収集される、使用者の移動または運動の指示が挙げられ得る。

10

【0300】

20

別の下位分類化としては、動きアーチファクトに関係する故障、例えば、運動またはセンサパッチエリア周辺の他の動きによって引き起こされるものが挙げられる。かかる故障は、患者がセンサを彼らの上腕裏側または他の類似の場所に装着している場合に特に一般的であってもよく、これは、かかる場所は概して、センサ部位に影響を及ぼす動きの影響をより受けやすいためである。かかる故障を判別するために使用され得る信号基準としては、形態学、時間、周波数、及び分配態様を含む、信号の形状それ自体の分析が挙げられる。かかる故障に関する臨床状況データとしては、例えば、加速度計、GPS、使用者入力などから収集され得る、運動または活動レベルの検出が挙げられる。

【0301】

さらなる下位分類化としては、ドリフトに関係する故障が挙げられる。例えば、ドリフトは、数量 m または b のいずれかであってもよく、この場合、 $y = mx + b$ であり、これは回帰等式であり、式中、傾き M は、センサの感度を表し、切片 b は、バックグラウンドまたはオフセットを表す。かかる故障を判別するための信号基準は、1回目に電位を測定し、同一電極で2回目に電位を測定し、 m または b のドリフトが生じたかを決定することを含んでもよい。較正エラーもまた、かかるドリフト故障を示してもよい。

30

【0302】

また別の下位分類化としては、不良な接続及び/または壊れた線に関係する故障が挙げられる。かかる故障を判別するために使用され得る信号基準としては、不良な接続または壊れた線の特性であり得る高周波数ノイズを検出することが挙げられる。ファジー論理もまた、特に、例えば、変化速度の急激な変化中などに、他の種類のノイズと区別され得るものとして、ノイズのタイプを決定するために用いられてもよい。

40

【0303】

他の分類化スキームも、同様に理解されるであろう。例えば、図19のフロー図299を参照すると、故障判別ルーチンが、例えば、予測または他の種類の信号処理によって、信号が訂正され得ると決定する場合（ステップ301）、故障は、「分類1故障」として分類されてもよく（ステップ303）、それに適切な信号処理が適用されてもよい。そうでない場合、ルーチンは、表示が一時停止されるべきかを決定してもよく（ステップ305）、またそうであれば、故障は、分類2故障として分類されてもよく（ステップ307）、表示は一時停止される。表示が一時停止されない場合、ルーチンは、使用者入力が故障の訂正または故障の判別に役立つかを決定してもよく（ステップ309）、またそうで

50

あれば、故障は、分類3故障として分類されてもよい(ステップ311)。この場合、かかる使用者入力促されてもよい。最後に、ルーチンは、センサ、センサ電子機器、監視デバイス、またはそれらの組み合わせが、置き換えられるべきかを決定してもよい(ステップ313)。そうであれば、故障は、分類4故障として分類されてもよい(ステップ315)。上記のように、これらの分類の全てに関して、それが満たされる場合に故障を1つ以上の分類と関連付けるであろう所定の信号基準及び所定の臨床状況基準が定義されるであろう。上記のステップは、多様な順序で実施され得ることが理解されるであろう。

【0304】

分類化スキームのまた別の例として、特定の信号挙動及び臨床状況情報をキーオフする参照表が、ルーチンによって使用されてもよい。例えば、図20を参照すると、信号挙動及び2片の臨床状況情報をキーオフする参照表が示される。例示的な信号挙動及び臨床状況情報が示されているが、示されている限定された数は、明瞭さのためのものであり、概して多数の他のものが同様に用いられ得ることが理解されるであろう。

10

【0305】

同様に、故障判別または分類化への階層的アプローチが、適用されてもよい。図21を参照すると、故障判別または分類化は、適切な信号分析及び各々の故障の臨床状況基準と共に、故障をその発生順に、例えば、最も一般的な故障から最も一般的でない故障へと列挙することによって生じてもよい。次に、アルゴリズムまたはルーチンは、最も一般的な故障から開始して、現在の信号分析及び臨床状況データが基準を満たすかを決定してもよい。そうである場合、分析は、そこで終了してもよく、故障または故障分類は、表から決定されてもよい。そうでない場合、分析は、次の最も一般的な故障へと継続してもよく、現在の信号分析データ及び臨床状況情報を所与の故障の所定の基準に再び適用する。排除のプロセスによって、故障または故障分類が決定されてもよい。故障はそれらの普及度の順に列挙されるため、かかる階層的アプローチは、素早い、また場合により最適化された、故障判別または分類化につながり得る。

20

【0306】

故障判別または分類化へのまた別のアプローチとしては、「決定融合」方法の使用が挙げられる。これらの方法では、故障判別、分類化、または決定は、複数の入力から行われてもよい。決定融合は、統計的モデルを使用して、複数の入力からの情報、例えば、臨床状況データ及び信号分析データなどを最適に組み合わせ、データが特定の故障または故障分類と関連付けられる見込み値を生成する。かかる方法は、グルコース変化速度及び直近20分間の受信機ボタンの押圧数などの異種の入力を、単一の見込みスケールへ組み合わせる際に、特に有用である。望ましくない事象、例えば、低血糖症などの予測における各入力の感度及び特異性に関する前の情報は、どれだけの重みを最終出力の各入力に与えるべきかを決定するために使用される。

30

【0307】

決定融合方法に関するさらなる詳細は、本出願の譲受人によって所有され、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許公開第2014-0182350-A1号に提供される。

【0308】

上述の説明は例示的な分類化及び故障タイプ、ならびにそれらの判別について述べているが、定質的であるか定量的であるかに関わらず、特定のタイプまたは分類の故障を識別するための任意の方法が使用され得ることが理解されるであろう。

40

応答信号処理

【0309】

応答信号処理328の種々のタイプのステップが、図22のダイアグラム326によって例証される。所与の状況でとられるステップは、判別される故障及び臨床状況情報に依存し、下記に具体例が示される。以下は、例示的ではあるが、非網羅的なかかるステップのリストである。

【0310】

50

初めに、使用者介入を伴わずに検出可能及び取り扱い可能である故障に関連して上記に述べられる通り、フィルタリングが調節されるか、または検体濃度の予測が行われるステップ332が用いられてもよい。これらのステップは、故障によるか、または故障を補償するための信号処理によるタイムラグを補償することを含む、多数の理由によって実施されてもよい。

【0311】

ノイズフィルタリングの場合では、ノイズフィルタリングは、検体濃度の高い変化の速度の臨床状況中に低減されてもよい。この方法では、グルコースなどの検体が素早く変化する濃度を有する場合、低減されたフィルタリングは、使用者の血糖状態のより正確な絵を得るために、さらなるデータ点をとらせるかまたは受信させるであろう。この方法では、素早い変化中の値は、より綿密に素早く観察され、それによって、応答が求められる場合、より素早い応答を可能にしてもよい。反対に、フィルタリングは、検体濃度の低い変化の速度の臨床状況中に、特に、高いノイズ状態において、増加されてもよい。代替的な実現形態では、フィルタリングは、上記及び下記に説明される通り、ファジーフィルタリングの使用によって強化されてもよい。図37の状況にて下記に説明される通り、回帰及び残留部の使用を含む他の技術もまた、他の実現形態において用いられてもよい。

10

【0312】

より詳細には、フィルタリングは、例えば、低血糖状態などの低い検体濃度の臨床状況中に低減されてもよい。この方法では、低減されたフィルタリングは、より適時な様式で、すなわち、より多いフィルタリングと比較して相対的に少ないタイムラグを伴って、データ点を処理させる。図23Aには、臨床的グルコース値が低血糖状態にアプローチしていることが見られる状況が見られる。ノイズ値は、相対的に安定している。しかしながら、グルコース値が低血糖状態に近づくか、または低血糖状態になるのに伴い、フィルタリングのレベルは、低下されて、必要に応じて低血糖事象を検出及び治療するためにより応答性の高いシステムを提供する。

20

【0313】

ステップ332が適用され得る別の状況は、ノイズが特定の所定のタイプまたは重大度である状況である。これらの場合では、臨床状況を考慮しない場合でさえ、フィルタリングは、例えば、特にノイズがある信号のフィルタリングを増加させるか、または特に平滑なものフィルタリングを減少させるように、調節されてもよい。この状況は、図23Bに例証され、ここでも、フィルタリングは低血糖症の期間中に低下されている。フィルタリングは、使用者がもはや低血糖状態ではないときに、正常な値に戻るのが見られる。それに加えて、例えば、使用者がランニングまたはジョギングをしている場合など、生信号がより大きいレベルのノイズに直面すると、さらに重いフィルタが適用される。概して、フィルタリングは、検体濃度の変化の速度などの臨床状況情報に加えて、ノイズタイプ及び重大度に基づいて平衡されてもよい。

30

【0314】

信号処理または操作を使用した応答処理に関する関連ステップでは、サンプリング率は、図9に関して上述される通り、変更されてもよい。具体的には、サンプリング率は、種々の故障状況に対応するように、より高速またはより低速に調節されてもよい。例えば、故障が生信号の突然の上向きまたは下向き方向によって示される場合、サンプリングは、さらなるデータが受信されることを可能にするように自動的に増加されて、基礎的現象のより良好な理解を可能にしてもよい。

40

【0315】

応答処理の別のステップでは、バイアス電位は、特定の故障タイプの影響をより受けにくいであろうもの、例えば、ノイズの影響をより受けにくいものに変化されてもよい。

【0316】

図22に戻ると、別のタイプの応答処理は、自己診断モードに入るための監視デバイスのためである(ステップ334)。このモードでは、監視デバイスは、それ自身を試験するためのいくつかのルーチンを実行して、それによって、故障の源を決定しようと試みて

50

もよい。ある場合には、故障は自動的に矯正されてもよく、また他の場合では、故障は使用者介入を必要としてもよい。使用者介入のレベルは、例えば、較正ステップを実施する相対的に非侵入型のステップから監視デバイスの交換を求めるより劇的なステップまで、変動してもよい。自己診断モードでは、掃引するステップが、センサの適当な挙動を決定するために、例えば、虚血性条件に起因する基準電極空乏または不安定性を示す基準バイアスシフトを検出するために、多様な電位にわたって実施されてもよい。自己診断ルーチンもまた、過渡信号、パルス信号などと共に実行されてもよく、それは、種々の周波数にわたりスキャンされてもよい。故障は、例えば、過渡応答または減衰曲線から明らかなように、異なる電極電位において、または電極電位が切り替えられるときに異なって挙動し得るため、かかるモードはまた、異なる電位における故障挙動を試験するために用いられ

10

【0317】

さらなるタイプの応答処理は、故障を補償するステップを実施することである（ステップ336）。例えば、1つのタイプの補償は、故障の持続時間にわたり予測、予想、または期待される検体濃度値を提供することである。例えば、上方スパイクが生信号値内に見られるが、臨床状況が、高いグルコース値または正常血糖値を示す場合、及び他の臨床状況情報が、時刻が朝であることを示す場合、朝のシャワー中に引き起こされ得るものなどの水侵入故障が、推論されてもよく、実際のグルコース値は、水侵入の前に見られた値と、例えば、他の臨床状況情報とに基づいて、予測されるものと置き換えられてもよい。冗

20

【0318】

予想はまた、血糖状態に基づいて、タイムラグを補償するために用いられてもよい。具体的には、上記の通り、タイムラグは、特に高い検体濃度変化速度及び低い総検体濃度値にある時間中に、有害な結果を導き得る。したがって、予想値または予測値の使用及び表示は、これらの時間の間に有利に用いられてもよい。

【0319】

しかしながら、いくつかの臨床状況では、予測値の使用は阻止されてもよい。例えば、予測値による故障補償は、高いグルコース値においては安全であり得るが、低いグルコース値においてはより危険であり得る。これらの状況では補償ステップを実施するよりもむしろ、臨床状況は、応答処理は、指突刺し測定が行われるように求めるべきであることを示してもよい。

30

【0320】

予測を提供することに加えて、特定のアルゴリズムの使用によって、故障が補償されてもよい。例えば、判別された圧迫の故障を補償するために、特に臨床状況が、時刻が夜間であり、患者が特定の臨床的グルコース値を上回っていることを示す場合に、最大平均アルゴリズムが用いられてもよい。

【0321】

他のタイプの応答処理も、同様に見られるであろう。例えば、下記により詳細に説明される多センサシステム（例えば、多電極システム）では、冗長信号が、上記の通り受信され、用いられてもよく、かかるシステムでは、局所的なセンサ周囲環境による効果は、単離され、またそれによって保障されてもよい。また別のタイプの応答処理では、多量のノイズが信号上に存在する場合、CGM値は、止められてもよく、非常に重いまたは積極的なフィルタが適用されてもよい。CGMは、報告、特に傾向に関する報告を依然として提供してもよいが、それは、積極的なフィルタを通して見られるもののみを含むであろう。実際の血中グルコース値に関して、使用者は、指突刺しを使用するように促されてもよい。

40

【0322】

50

上記のステップ 3 3 2、3 3 4、及び 3 3 6 は、顕著な使用者入力を伴わずに、またはさらにはそのステップが生じているという知識を使用者が持たずに、実施されてもよい。対照的に、下記のステップ 3 3 8 及び 3 4 2 の多くの実現形態は、使用者の知識、また場合により、使用者介入を必要とする。

【 0 3 2 3 】

例えば、別のタイプの応答処理は、監視デバイスの表示を変更することである（ステップ 3 3 8）。この方法では、使用者は、例えば、現在のグルコース値は信頼性が低いという状況について警報されることができ、また使用者は、さらなる処理においてアルゴリズムによって用いられ得るさらなる情報を入力するように、例えば、食事または運動情報を入力するように、さらに促されてもよい。使用者はまた、故障を軽減するための特定のステップを実施するように警報されてもよい。例えば、高ノイズ期間中、特に、使用者が低血糖及び高血糖閾値などの重要な値に近い場合に、さらなる較正がシステムによって要求されてもよい。同様に、故障が圧迫故障として判別される場合、使用者は、センサから圧迫を緩和するように指示されてもよい。使用者はまた、例えば、「センサの上に横たわっていましたか？」など、判別された故障の種々の可能性のある原因について、質問されてもよい。特定の實現形態では、使用者は、特に C G M が低いグルコース濃度値を検出している場合に、指突刺しを実施して、彼らの実際の血中グルコース値を決定するように促されてもよい。かかる測定及び質問の結果は、使用者プロフィールへフィードバックされ、後に個人向けに設定された故障判別ルーチンのために使用されてもよい。換言すれば、適応または機械学習が引き起こされてもよく、したがって、システムは、故障特性について警報されるか、または所与の患者に典型的になり、さらにより素早い実用的な警報を可能にする。

【 0 3 2 4 】

また別の實現形態では、出力は、それを用いてアルゴリズムが検体濃度を計算した信頼度の指標、例えば、信頼水準、現在の故障のタイプまたは重大度を示す「故障指数」などと共に提供され得る（ステップ 3 3 9）。ディスプレイまたはバックグラウンドの色は、使用者にデータ信頼度を控えめに示すために用いられてもよい。出力が遅延されてもよく、または注意の通知が出力上に置かれてもよい。可能な検体濃度値の範囲は、データの固有の不確かさを示すように提供されてもよい。警報及びアラーム条件は、故障によるデータの不確かさを説明するように修正または調節されてもよく、例えば、より保守的な値に調節されてもよい。あるいは、偽のまたは邪魔な警告を軽減するために、特定のアラームが一時停止されてもよい。さらに、出力は、例えば、信頼度メトリックを介して、データ品質の信頼度に基づいて変化されてもよい。

【 0 3 2 5 】

より詳細には、検体モニタ中に存在し得る不正確さ及び不精密の種々の源が存在する。これらは、生センサ信号内のノイズ及び/または不精密、基準及び較正エラー、区分けされた効果、ならびに検体基準の一時的な不整合、生理的な異物応答、ならびに過渡的、電氣的、化学的、及び生物学的な干渉を含む。これらのエラー源は、前のセンサデータを検査すること、及び/またはモンテカル口法に基づくエラー予算編成モードを使用することによって、定量化され得る。エラーの組み合わせは、不正確な C G M グルコース読み取りをもたすが、不正確さの経後は、多様な条件と共に変動する。例えば、現在の皮下センサは、使用の初日に、より後の日と比較して正確さがより少ないことが周知である。いくつかのセンサは、（定常状態グルコースの傾向と比較して）高速のグルコースの変化速度の間により不正確に実施する傾向がある。累積的な正確さの測定は、個々の点の間の正確さの差を説明し兼ねる。エラーは、ブランドアルトマン式プロットまたはクラークエラーグリッドを利用することによって、処理後のステップの間に詳細に可視化され、詳細に検査され得るが、かかるツールは、使用が難しい場合があり、概して遡及的な性質である。

【 0 3 2 6 】

信頼度指標を決定する 1 つの方法は、以下の技術による。初めに、生センサデータ及び診断情報が収集される。診断情報は、信号ノイズレベル、局所的な傾向情報、補助センサ

10

20

30

40

50

からのデータなどを含んでもよい。この情報は、正常なグルコース値の算出に使用されるが、データの信頼度を評価するためにも使用され得る。次のステップでは、全てのデータの断片が、例えば、ノイズレベル、前の測定との一致などの信号の種々の態様の品質を決定するために、実験的及び/または適応的な基準に従って評価される。センサ感度及びベースライン、センサ稼働条件などに関して、中間算出が実施される。動作的な特性もまた、さらなる情報を提供するための別個の基準のセットに従って評価される。このステップでは、著しい情報が、集められ、信頼度の良好な推定を生成するのに十分な信頼度技術を提供するのに適格とされる。

【0327】

次に、全ての適用可能な情報の断片のデータ品質メトリックが、結果として得られるグルコース値の不正確さを引き起こすようなそれらの性向を定量化するために、所定の「メンバシップ関数」を使用して含まれる。ファジー論理の技術では、これは、「ファジー化」または「ファジー化」されていると呼ばれる。全データ品質メトリックに関するメンバシップの結果として得られる程度は、所定の重みに従ってスケール化され、グルコース値の計算の全体的な品質の指標を生成するために組み合わせられる。重みは、各メトリックに適用可能であり、メトリックが不正確なグルコース値をどれだけ示すかを示す。例えば、信頼度指標全体に対する異なるメトリックの相対的な貢献度は、以下の通りであってもよい。最近のグルコース値は、不正確さを引き起こすその性向の19%の品質を有してもよく、一方、グルコース傾向一貫性は、34%の信頼度指標貢献度を示してもよく、グルコース信号安定性は、28%に貢献してもよく、圧力信号は、19%に貢献してもよい。

【0328】

本技術は次に、各データ品質メトリックの重大度の程度を決定し得る。上記の用語において、メンバシップ関数は、条件が満足される程度、または値がその関数によって定義されるファジーセットに属する程度を定義する。従来は2値論理では、数は、条件のみを満足させるか、または全く満足させないかのいずれかであり、ファジー論理では、数は、メンバシップ関数によって説明される特定の程度まで条件を満足させ得る。ファジー論理は次に、信号内のノイズのレベルが懸念の原因であるかを決定するために用いられ得る。

【0329】

図23Cは、ファジーメンバシップ関数を示す。S字形上は、ノイズレベルの評価における平滑な移行を定義する。曲線の変曲点は、5に設定され、したがって、その点では不連続性は存在しない。したがって、類似のノイズの値、例えば、4.9及び5.1は、非常に類似して取り扱われる。ファジー化は、ファジー化は、値が、特定のメンバシップ関数によって定義されるファジーセットに属する程度の決定であり、この図は、提供されるメンバシップ関数を使用した値4.9及び5.1のファジー化の結果を実証する。結果として得られる0.45及び0.55のメンバシップ値は、2つのノイズのレベル間の類似性において、閾値に対して両方のノイズのレベルを反映する。かかるファジー論理の使用は、許容し難い程に不正確である可能性を伴う点を示す際に、システムの正確さ及びアルゴリズムの選択性を含む。本技術は、正確であり、かつ表示されるグルコース値の数を増加させ、正確ではあるが誤って空白にされる値の数を減少させてもよい。これはまた、偽のアラームの出現を低減するのに役立ち、システム内のデータと共に生じる問題の解決を助けるような実用的なアラームを使用者に提供してもよい。

【0330】

ノイズの決定の際にかかるものを含むことに加えて、信頼水準指標が、表示されるグルコース値と共に提供されることができ(ステップ339)、それは、算出に使用されることができ。利点としては、信頼水準指標は、単純な合/否値を超えて、グルコース値が許容可能であるか否かを決定し得ることが挙げられる。これは、単一の点不良を排除すること、及び検体監視アルゴリズムをデータの区分けにおいてより知的にすることに役立ち得る。

【0331】

最後に、表示を変更するステップ338において、出力表示は、検体濃度の共通の値と

10

20

30

40

50

共にさえも、臨床状況情報に基づいて変動し得ることが留意される。

【0332】

再び図22を参照すると、応答処理のまた別の例として、監視デバイスは、治療モード間で切り替えされてもよい(ステップ342)。この実現形態では、故障は、閉ループまたは接続された薬剤ポンプを、閉ループまたは半分のみ閉じたループであるモードにさせてもよい。同様に、システムは、治療的なデータ有用性を有する状態から補助的なデータ有用性を有する状態に変化されてもよい。ポンプの動きを臨床的グルコース値に基づかせるよりもむしろ、臨床的グルコース値が使用者に提供されてもよく、使用者は次に、ポンプの動きを制御するか、ポンプの動きの確認または妥当性検証の肯定的なステップを実施してもよく、この場合、使用者は概して他の既知のデータを考慮している。例えば、閉ループ処理へのかかる再区分は、降下回復故障または生物付着故障の判別の際に生じてもよい。

10

【0333】

同様に、検体モニタは、較正モードにされてもよく、例えば、検体モニタが血中グルコース計測器較正または工場較正に対して較正されるものなどである。較正スキームもまた、指突刺しまたは他の測定によって測定される値の解釈または重み付けに影響を及ぼすように修正されてもよい。関連技術では、システムは、使用者に血中グルコース指突刺し値を提供するように命令してもよいが、その較正は、既知のエラーとしてタグ付けされてもよく、またそれは、エラーまたは故障が矯正されたことが決定されるまで、較正の目的のためのみに用いられ、この場合、使用者はさらなる較正点を提供するように合図を出され、システムはそれ以降、以前に決定された故障した較正点を無視する。

20

【0334】

モードの切り替えを伴わない場合でさえ、1つのタイプの応答処理は、例えば、計測器、ポンプ、CGMなどの糖尿病管理に関するデバイス間の対話を管理もしくは制御するか、または使用者にそれらを管理もしくは制御させるか、もしくはそのように命令することである。この方法では、使用者は、デバイス上の故障が伝搬し、エラーを下流デバイス上に引き起こさないように、デバイス間の対話をより密接にまたは手動で制御するように命令されてもよい。かかる応答処理としては、インスリン量の危険性閾値を低減すること、デフォルトの基礎モードを調節することなどが挙げられ得る。

【0335】

他のタイプの応答処理も、同様に理解されるであろう。例えば、データがより信頼性が低いことを示すために、「フラグ」がデータ上に置かれてもよい。故障していることが知られている特定のデータに関して、データが依然として使用されていたとしても、そのデータに起因する重みは、低下されてもよい。タイプを問わず、述べられる応答処理ステップへの利益及び利点は、それが、永久的不良が検出されるまでセンサが稼働し続けることを可能にすることによって、センサの寿命を延長させる傾向があるということである。これは、使用者に著しい費用及び利便性の利点性の利点をもたらす。この利点は、概して所定の日数後に厳格な停止を有する、前のセンサとは対照的であり得る。

30

【0336】

上記のタイプの応答処理は概して、故障が必ずしも臨床状況を考慮しなくとも信号から判別される場合であるが、応答処理が故障及び臨床状況情報に基づくである(レジームI及びII)。しかしながら、上記の通り、故障判別及び応答処理の両方が、臨床状況情報に基づいてもよく、すなわち、信号及び臨床状況はどちらも、故障を判別する際に、及び故障にどのように応答するかを決定する際に考慮されてもよい(レジームIII)。

40

【0337】

具体的な例としては、上記の組み合わせが挙げられるであろう。1つの具体的な例では、故障は、時刻の臨床状況、すなわち、夜間に基づいて、圧迫に起因すると判別されてもよい。応答処理は、別の臨床状況、例えば、血糖状態に基づいてもよい。例えば、使用者が高いグルコースレベルを有する場合、故障は、予測によって補償されてもよい。

【0338】

50

別の例では、故障は、初期創傷応答、すなわち、降下回復故障として判別されてもよい。応答処理は、この時間の間は較正を無視し、確立された工場値、すなわち、先験的較正に戻ることであってもよい。較正は、降下回復アーチファクトが終了したと決定され次第、要求され、用いられてもよい。

【0339】

また別の例では、水スパイクまたは水侵入故障が、データ及び臨床状況に基づいて判別されてもよい。それらに関する応答処理は、例えば、例えば、状況証拠と共に提示されるときに、「スパイク」プロフィールを減じ、任意追加的にさらなる較正をさらに実施することによって、補償のステップを介してもよい。

【0340】

また別の例では、短い持続時間のノイズ事象故障が直面される場合、またグルコース変化速度が既知であり、かつ低い場合、応答処理は、予測アルゴリズムを使用して、ノイズ事象中のグルコース値を推定することを含んでもよい。さらなる応答処理は、信号の信頼水準の指標を、例えば、数値的に、提供すること、または赤、黄、及び緑などの色を使用することを含んでもよい。

【実施例】

【0341】

種々の特定の実施例が、ここで提供される。

【0342】

図24は、例示的な圧迫故障の発生を示す。圧迫は、典型的にはより短い期間、例えば、概ね20分～最大で数時間にわたって生じる。多くの場合、圧迫故障はまた、使用者は典型的には眠っており、食物を摂取していないか、またはインスリンをボラス投与していないため、グルコースレベルが相対的に安定しているときに起こる。したがって、圧迫エピソードの始まりは、グルコースの降下に基づいて、予測値と比較して、または変化の速度を検査することによって検出されてもよい。したがって、信号分析は、電位または計数の降下を示し、臨床状況は（特定の宿主に関する）正常なグルコースプロフィールからの差、その宿主に関する予測値からの差（即時の値からの外挿に基づく）などを示すであろう。用いられ得る他の臨床状況データとしては、例えば、夜間などの時刻が挙げられる。さらなる臨床状況データは、突然の降下の前にグルコースレベルが安定していたということであってもよい。

【0343】

故障のための応答処理、例えば、補償は、エピソード前のグルコースレベルが、例えば、 100 mg/dL などのある閾値よりも高く、前の変化の速度が、例えば、 0.5 mg/dL/分 未満など小さい限り、例えば、既知のまたは信頼できる値を使用して、例えば、グルコースが依然として信頼性の高いときからある期間、例えば、40分まで信号の値を拡大することなどの予測によってもよい。

【0344】

これらの条件が満たされる場合、代替的な応答処理が実施されてもよい。例えば、ディスプレイは、ブランクにされ、使用者はアラームによって起こされてもよく、これは、条件が満たされない場合、使用者は低血糖状態になり始めている可能性があり得るためである。

【0345】

圧迫への他の応答も、同様に理解されるであろう。例えば、使用者は、体の位置を変化させて、圧迫を除去するように促されてもよい。しかしながら、臨床状況が時刻は夜であることを臨床状況が示す場合、かかる促しは、一時停止され、応答処理は、（使用者介入または警報が必要とされない限り）閉ループモード内に行為を限定されてもよい。特定の他の臨床状況では、応答処理は、応答処理が値をほとんど追加しない場合は特に、何も行わないことであってもよい。例えば、夜間圧迫エピソードが検出されたときの使用者への警告は、それらの現在の読み取りが 180 mg/dL である（真のグルコースはその値より上であることを示す）場合、使用者にさらなる洞察を提供しなくてもよい。この読み取

10

20

30

40

50

りは、上昇したグルコース値を示し、したがって臨床応答は、例えば、補償などの同じものであるであろう。換言すれば、故障が検出されたというだけで、その故障に関して応答処理が常に肯定的な行為であることを意味するわけではなく、応答処理は、行為またはステップを実施しないことを意味する場合もある。

【0346】

別の例として、使用者の実際のグルコースレベルは、 87 mg/dL であってもよく、CGMは、 77 mg/dL であってもよい。故障判別アルゴリズムは、信号データ及び臨床状況に基づいて、圧迫事象を適当に検出してもよい。故障判別アルゴリズムは、故障を -25 mg/dL バイアスとして定量化する場合があるが、この例では、真の圧迫バイアスは、実際には 10 mg/dL である。応答処理が検出された故障を補償することである場合、 25 mg/dL がCGM読み取りに追加され、 102 mg/dL の読み取りをもたらすことになる。代替法は、負のバイアスをCGMに残すことである。この場合、負のバイアスをCGMに残すことは、より安全またはより保守的なアプローチであり、したがって、故障判別アルゴリズムは、使用者の（例えば、所定のグルコース閾値を下回る）血糖状態に基づいて、この状況では補償のステップを実施しなうことを選んでよい。

10

【0347】

圧迫に関して、概して、複数の入力特定の故障の明確な決定に供給される。センサ寿命の終わり（「EOL」）決定に関して上記に説明される通り、かかる故障を明確に決定するか、またはかかる故障を所望の確率の程度で決定するために、方法論が用いられてもよい。これらの複数の入力、危険因子を構成してもよく、危険因子は、例えば、センサデータの受信と共に、周期的もしくは断続的に、または別様に評価され得る。危険因子は、経時的に、反復的に決定されるか、平均されるか、または傾向化されることができ、その結果は後の処理に使用され得る。

20

【0348】

圧迫の好適な危険因子としては、センサ読み取り、センサ変動性、時刻、パターンデータ、及び他の種々のものが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、種々の危険因子を評価して、圧迫危険因子値を提供するように構成され、それは、単純な2値（はい/いいえ）指標、見込みもしくは確率スコア（例えば、相対的にスケール化されたものまたはパーセンテージ）、及び/または実際の数（例えば、種々の試験の出力）を含んでもよい。EOL危険因子と同様に、プロセッサモジュールは、確率関数を実行して、圧迫の確率及び/または複数の圧迫危険因子のうちの一つ以上に関する回復の見込みを決定するように構成されてもよい。いくつかの実施形態では、危険因子は、一つ以上のパラメータに基づいてスコア（例えば、 $0 \sim 1$ ）にマッピングされ、それは次に、特定の危険因子または危険因子のセットを、例えば、センサが圧迫からの特定の危険因子から回復する可能性を示す圧迫危険因子値に翻訳する関数によって、マッピングされてもよい。危険因子出力を翻訳する他の方法は、当業者によって認識されるように、例えば、一つ以上の基準、アルゴリズム、関数、または等式を使用することによって、使用されてもよい。他の実現形態では、ファジー論理が、圧迫故障の確率の決定に用いられてもよく、同様に決定融合が用いられてもよく、それらの両方は、他の場所に説明される。参照表、エキスパートルール、ニューラルネットなども、実現形態に従って決定に用いられてもよい。

30

40

【0349】

上記の例では、複数の代替物が、応答処理に関して見られた。特定の故障に関して、ただ一つの代替物が存在してもよい。例えば、故障が降下回復または酸素ノイズである場合、ディスプレイは、他の状況情報または特定のデータ特性に関わらず、ブランクにされてもよい。

【0350】

図25は、初期創傷応答、例えば、「降下回復」故障の場合を描写する。かかる故障は、低グルコースレベルなど多くの方法で現れやすく、臨床状況を考慮せずに無校正データを単に再調査することによっては、それを判別することが困難な場合がある。

50

【0351】

上記の通り、降下回復故障は、生理的初期創傷応答に起因する、最近埋め込まれたセンサの特性である。したがって、例示的な一実現形態では、図26のフロー図344を参照すると、埋め込み経過時間は、故障判別における信号分析基準として使用されてもよい。例えば、信号分析が、埋め込み経過時間が、例えば、2～6時間であることを示す場合（ステップ346）、また臨床状況が、低血糖状態になったと決定される場合（ステップ348）、潜在的な故障が、検出されてもよい（ステップ351）。

【0352】

故障を判別するために、1つのタイプの応答処理は、グルコースレベルの変化の速度を確認するために、例えば、30秒毎などの頻繁なサンプリングモードに入ることである（ステップ352）。変化の速度が降下回復故障の特性である場合（ステップ354）、例えば、兆候が負であり、規模が閾値より大きい場合、種々のタイプの応答処理が、行われてもよい。例えば、使用者は、彼らの血中グルコースレベルを手動で、例えば、指突刺しによって測定するように促されてもよい（ステップ356）。あるいは、適切なセンサが提供されている場合、別の異なる化学種、例えば、NOが測定されてもよく、それは、例えば、炎症細胞はグルコースを消費し得るため、降下回復故障によって引き起こされると考えられる炎症細胞によって放出され得る。場合により、両方のステップが実施されてもよい。この方法では、故障は、データ及び/または臨床状況の両方の上で判別されるであろう。

【0353】

故障が降下回復に起因すると判別される場合、応答処理が生じてもよい。応答処理は、予測または予想するために患者の直近の血中グルコース入力に依存することによって、故障を補償すること（ステップ362）を含む、いくつかの形態をとってもよい。場合により、基礎的信号がグルコース濃度を表さない場合、また例えば、最小のデータのため、予測アルゴリズムが利用可能でない場合、補償ステップはスキップされ、行為は実施されなくてもよい（ステップ364）。

【0354】

他のタイプの応答処理も、同様に理解されるであろう。例えば、血中グルコースが以前に高血糖範囲内で測定されている場合、モニタデバイスのディスプレイスクリーンは、誤りである可能性のある読み取りを伝達しないように、ブランクにされてもよい（ステップ366）。患者が高血糖状態で開始しているが、変化の速度は、グルコース値の減少を示しているため、それは、直ちに危険な状況を提示し得るわけではない。勿論、ディスプレイスクリーンがブランクにされる時間の長さは、例えば、高血糖症のレベル、負の変化の速度の規模などの臨床状況に応じて変動してもよい。

【0355】

一方、患者が正常血糖または低血糖を開始した場合、患者は、警報されてもよい（ステップ368）。この場合、変化の速度が実際のグルコース値を反映しており、降下回復故障によって引き起こされていない場合にのみ、潜在的な差し迫った低血糖状態を患者に警告するために、警報が発せられてもよい。高血糖状態と同様に、行われる実際のステップは、臨床状況の他の態様に依存してもよい。

【0356】

特定の実現形態は、臨床状況に関するさらなる情報を得るために患者への質問を求めてもよい（ステップ372）。例えば、患者は、直近数時間以内に食事を摂取したか、及び/または最近インスリンを投与したかについて質問されてもよい。それに続いて患者の応答が起きなければ、アラームが鳴らされてもよい。

【0357】

他の変形としては、故障によって引き起こされた不確かさに起因する潜在的臨床値を示すように、表示されるグルコース値に修飾要素、例えば、グルコース値の範囲などを提供することが挙げられる。履歴データも、例えば、時刻や他の臨床状況に基づき、範囲を算出する、あるいは他の応答処理に情報を提供するために採用され得る。

10

20

30

40

50

【0358】

圧迫故障及びEOL決定と同様に、降下回復故障も、概して複数の入力をそれらの決定に供給することを含む。上記の通り、かかる故障を明確に決定するか、またはかかる故障を所望の確率の程度で決定するために、周期的または断続的に評価される複数の危険因子の検討を含む、方法論が用いられてもよい。

【0359】

降下回復の好適な危険因子としては、センサ読み取り、埋め込み経過時間、パターンデータ、及び他の種々のものが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、プロセッサモジュールは、種々の危険因子を評価して、降下回復危険因子値を提供するように構成され、それは、単純な2値(はい/いいえ)指標、見込みもしくは確率スコア(例えば、相対的にスケール化されたものまたはパーセンテージ)、及び/または実際の数(例えば、種々の試験の出力)を含んでもよい。EOL危険因子と同様に、確率関数は、降下回復の確率及び/または複数の圧迫危険因子のうちの一つ以上に関する回復の見込みを決定するように、プロセッサモジュールによって実行されてもよい。危険因子出力を翻訳する他の方法は、当業者によって認識されるように、例えば、一つ以上の基準、アルゴリズム、関数、または等式を使用することによって、使用されてもよい。他の実現形態では、ファジー論理が、降下回復故障の確率の決定に用いられてもよく、同様に決定融合が用いられてもよく、それらの両方は、他の場所に説明される。参照表、エキスパートルール、ニューラルネットなども、実現形態に従って決定に用いられてもよい。

10

【0360】

図27は、温度データ及び時刻基準を含む信号分析に基づいた「シャワースパイク」の故障判別を例証し、それらは、組み合わせられると、患者がシャワーを浴びていることを示す臨床状況情報を提供する。具体的には、信号分析ステップにおいて、センサ信号出力374は、点375における信号の上昇を示し、それは、温度プロット376内の点377における温度の上昇と相関する。臨床状況情報の分析において、スパイクの時刻は、他の使用者と比較してか、またはこの特定の使用者のパターンデータに基づいてかのいずれかで、使用者のシャワーの時間と一致する。他の臨床状況情報が見られてもよく、例えば、点377におけるスパイクの前の部分382及び384における温度の降下などであり、それは、患者がベッドから出たことを示し得る。

20

【0361】

この故障をさらに判別するために、信号分析及び臨床状況に基づいて潜在的故障を識別して、「短絡した」電極を探すために試験が実施されてもよい。例えば、自己診断モードが入れられ、バイアス電位が変化されてもよい。システムは次に、応答の不在を探してもよい(短絡は、概して種々の所与の刺激に対して非応答性であるように見える場合がある)。

30

【0362】

例えば、一実現形態では、本原理によるシステム及び方法は、信号分析及び臨床状況に関するデータに基づいて潜在的故障を識別するステップを含む、故障を判別する方法を提供してもよい。他のステップとしては、自己診断モードになること、ならびに種々のタスクを実施すること、例えば、バイアス電位を変化させること及び応答を検査することなどが挙げられ得る。例えば、応答の不在は、「短絡」を示してもよく、これは、それが概して種々の所与の刺激に対して非応答性であるように見える場合があるためである。

40

【0363】

EOL、圧迫、及び降下回復故障と同様に、好適な複数の危険因子入力が、ファジー論理及び決定融合分析を含む統計的及び確率的モデルを使用して、また参照表などを決定に使用して、シャワースパイク故障の決定に用いられてもよい。

【0364】

図28は、圧迫故障の故障判別の別の例を例証する。トレース386は、温度に対応し、トレース388及び392は、スケール化されていない対になったセンサトレースに対応する。トレースに基づいた信号分析特性は、低レベルの高周波数ノイズ394、ならび

50

に圧迫事象の始まり及び終わりにおけるセンサ信号内の急なシフト396を含む。これらのシフトは、センサトレース388内に例証される。対になったセンサトレース392は、患者の反対側に装着された、したがって圧迫を受けていない類似のタイプのセンサを表す。したがってトレース392は、顕著なアーチファクトを有するトレース388と比較して、信頼性の高いグルコース信号を示す。臨床状況情報は、眠っている使用者を示し、それは、睡眠の特定の基準と比較した時刻によって決定されてもよい。他の臨床状況情報としては、高温、及び患者が指突刺しを最近行っていないことを示す計測器値の欠如（図示なし）が挙げられる。

【0365】

圧迫故障の故障判別のための方法の一実現形態では、信号は、受信され、種々の態様に 10
 関して分析される。例えば、受信される信号は、低レベルの高周波数ノイズに関して分析されてもよい。別の例として、受信される信号は、センサ信号の顕著なまたは持続した減少の始まり及び終わりにおける、所定の閾値より大きいセンサ信号内のシフトに関して分析されてもよく、例えば、信号値の急激な低下、それに続くある期間の持続した減少された値、それに続く信号値の急激な増加によって特徴付けられるものなどである。故障判別の方法は、臨床状況データを臨床状況基準と比較して分析して、臨床状況情報を決定することをさらに含んでもよい。例えば、受信される臨床状況データは、故障の不在時に期待され得る温度と比較して上昇した温度、時刻、例えば、それが睡眠に期待される時間かどうかなど、及び他のかかるデータを含んでもよい。2つのセンサが装着されている場合、 20
 受信される信号は、一度センサが信号値の減少を経験し、他方は経験しないという状況に関して分析されてもよい。上記の信号分析及び臨床状況情報に従って、システム及び方法は、圧迫故障が生じたことを判別してもよい。

【0366】

図29A及び29Bは、水侵入に対する故障を伴う、故障判別の別の例を例証する。これらの図は、異なる日の同一の患者を表す。トレース402及び402'は、温度読み取りを示し、トレース404及び404'は、センサ読み取りを示す。

【0367】

臨床状況情報は、例えば、例えば、温度を期待される温度の臨床状況基準と比較することによって、時刻（または別のスケール、例えば、週単位の時間（time of week））を臨床状況基準と比較することによってなど、いくつかの方法で決定されてもよく、 30
 またこのようにして、例えば、シャワーを浴びているなどの挙動パターンを決定する。かかるパターンは、平日は極めて一貫しているように見え、したがってこの例における臨床状況情報は、使用者がシャワーを浴びていることを示す。より具体的には、臨床状況基準は、信号が急な増加（述べられる故障領域を参照）と、その後続く数時間の期間にわたる減衰を経験する規則的な時間を示す。臨床状況情報を決定するために臨床状況基準と比較され得る他のデータとしては、温度、例えば、使用者がベッドから起き上がることによって引き起こされる可能性が高い温度の減少、及びノイズ、例えば、シャワーによって引き起こされる水侵入によって引き起こされ得るものなどの、先行データ内のノイズレベルが挙げられる。

【0368】

この場合、温度補償は、シャワースパイクを補償するには不十分であろう。具体的には、温度補償の実施におけるいくつかの前の試みは、センサ部位におけるインピボの、及び送信機上のエキソピボの温度測定を使用していたが、水侵入の場合、問題は、センサにおける不正確または不適当な温度読み取りによって引き起こされず、むしろ、送信機内への水侵入に対する短絡29によって引き起こされる。実際、図30の温度センサの27は、図28の温度センサのものと反対であるが、どちらも水侵入によって引き起こされる。したがって、例えば、一定の値を追加することによるさらなる信号分析及び臨床状況を伴わずに温度補償のレベルを提供することは、顕著なエラーにつながり得る。したがって、ここで入力として使用される温度は、温度データを所定の臨床状況基準と比較して、臨床状況情報（例えば、使用者が眠っているか、シャワーを浴びているかなど）を決定するとい 40
 50

う状況において適用されるように理解されるべきである。

【0369】

より詳細には、水侵入故障は、水分を封止に入らせるかまたは絶縁体内の亀裂に入らせ、どちらの場合においても、グルコースに関係しないさらなる信号を駆り立てるが、但し、その信号は依然として電気化学的機構（但し、グルコースのものとは異なる）から発散する。非グルコース関連機構からの信号は、センサのさらなる露出した表面積、非グルコース検体との反応、及び異なる作用電極の水分への露出を含む、種々の因子の関数である。アンペロメトリック検出中、両源からの信号は類似して見え、区別が困難である。しかしながら、場合により、特有のシグネチャが、検体との実際の電気化学反応から得られ得る。さらなる表面積の露出から生じる電気化学的信号もまた、例えば、アセトアミノフェンなどの他の干渉体のものとは異なる。

10

【0370】

したがって、一実現形態では、電気化学的手段は、複数の電位またはACポルタンメトリーもしくはパルスポルタンメトリーを使用して、表面積の定量的測定を得るために利用され、したがって水侵入の別の指示を与え得る。

【0371】

例えば、ACポルタンメトリーは、作用電極の機能を共有するように断続的に実施されてもよく、例えば、グルコース検出は、5分周期のうち4分間生じてもよく、一方最後の1分は、信号のうちいずれかが、非グルコース関連信号から、または過酸化水素もしくは他の潜在的に干渉している検体に関係する（もしくはしない）ものからであるかを見るために、振動電位が電極に印加され得る。干渉検体を互いに区別または分離することは必須ではなく、水分侵入信号を他の信号と区別することが、概してこのタイプの故障判別にまさに必要とされる。上記の信号の配分は、単なる例である。概して、この方法は、エラーの確認のために測定周期の一部を使用して、任意の期待されない電気活性表面積露出が存在するかを見る。かかるものに用いられ得る他の技術としては、振動電位、インピーダンス測定、パルスアンペロメトリック検出などが挙げられる。

20

【0372】

例えば、一実現形態では、本原理によるシステム及び方法は、以下のステップの使用によって、水侵入故障を測定または判別するために用いられてもよい。第1のステップでは、信号が受信され、その信号は、検体及びセンサによって引き起こされる電気化学的機構に関連する。次のステップでは、表面積の定量的測定が、例えば、信号から、または例えば、複数の電位、ACポルタンメトリー、パルスポルタンメトリーなどの代わりの電気化学的手段から決定される次に、表面積の定量的測定は、例えば、センサの表面積の一部が水分に有害に取り込まれているかを見るために、水侵入が生じたかを決定するために用いられる。場合により、さらなるステップが実施されてもよく、例えば、信号から検出されるシグネチャ、干渉体及び/またはセンサの表面積のレベルと関連付けられるシグネチャを検出することなどである。

30

【0373】

図30は、「寿命の終わりノイズ」の故障が患者に同時に装着されているセンサ上で判別され得る信号の例を例証する。スケール化の際のセンサ出力の単位は、電流[ナノアンペア]/臨床的グルコース値[mg/dL]またはナノA/mg/dLである。トレース408及び412が示され、この場合、トレース408は故障を例証するセンサトレースである。トレース412は、信頼性の高い信号を例証し、一方トレース408は、故障のため信頼性が低くレンダリングされている。ノイズは部位特異的であり得るため、例えば、特定の微環境の創傷によって影響されるため、部位特異的故障が患者のある場所に生じるが、同一期間にわたり装着された患者の別の場所には生じないということは、驚くべきことではない。

40

【0374】

ノイズエピソードの始まりにおける急な下方スパイク、エピソード全体を通して存在する高周波数ノイズ、及びノイズエピソードの終わりにおける正のオーバーシュートを含む

50

、トレース408に関する特定の特徴的な形状414が見られ、これは、故障を判別するために使用され得る。信号分析はまた、ノイズエピソードが類似のエピソードに時間的に接近しがちであること、及び時間が経過し、センサがより多くの摩耗に耐えるのに伴い、より頻繁になるというエピソードの傾向を含む、他の潜在的な信号基準を示してもよい。このタイプの故障を判別するために使用され得る別の信号に関連する所定の基準は、故障は概して、感度の漸進的な減少と同時に起こるということである。この故障に関する1つのタイプの臨床状況情報としては、故障は、グルコースが上昇されるときにより頻繁に生じることが挙げられる。別のタイプの臨床状況情報基準は、セッション中の高い平均センサ電流か、またはセッションの開始からの高い積算電流が存在する場合に、故障の発生の増加された確率が存在するということである。寿命の終わり検出に用いられ得る他の例示的なパラメータとしては、例えば、直近6、8、10、12、24時間にわたる5%、10%、20%の低下を概して示す、感度の振幅及び/または変動性、ならびにノイズパターン、スペクトルコンテンツ、埋め込み経過日数、酸素濃度、グルコース値、較正におけるグルコース値のエラーなどが挙げられる。

10

【0375】

本原理によるシステム及び方法の、具体的には寿命の終わりノイズの故障の判別に適用される、特定の実現形態では、ステップは、特定の特徴的な形状に関して信号トレースを分析する際に、信号トレースを受信することを含んでもよい。例えば、信号トレースは、ノイズエピソードの始まりにおける急な下方スパイク、ノイズエピソード中に存在する高周波数ノイズ、ノイズエピソードの終わりにおける正のオーバーシュートを検出するよう

に分析されてもよい。かかるものが見られる場合、寿命の終わりノイズの少なくとも初期の決定または判別が行われてもよい。他の態様が、かかる決定または判別にも貢献してもよい。例えば、複数のかかる信号トレースが、特に各信号トレースが上記の態様を含む所定の時間窓にわたって、見られる場合、寿命の終わりノイズの見込みまたは確率は、増加されてもよく、かかる決定または判別の信頼水準は、上昇されてもよい。時間の経過と共にかかるエピソードがより頻繁になる場合、ここでも、寿命の終わりノイズの見込みまたは確率は、増加されてもよく、かかる決定または判別の信頼水準は、上昇されてもよい。同様に、センサの感度に関するさらなるデータで検出される場合、また感度が経時的に、特に斬新的な方法で、減少しているように見える場合、ここでも、寿命の終わりノイズの見込みまたは確率は、増加されてもよく、かかる決定または判別の信頼水準は、上昇されて

20

30

【0376】

臨床状況情報もまた、寿命の終わりノイズの見込みまたは確率を増加させてもよく、したがってかかる決定または判別の信頼水準も増加させてもよい。例えば、グルコース値が長期間にわたり上昇されている場合、それは、寿命の終わり故障の決定の見込みまたは信頼度を増加させる傾向を有し得る。寿命の終わり故障の決定または判別への入力としての機能を果たす他のタイプの臨床状況情報としては、埋め込み経過時間、酸素濃度、グルコース値、較正におけるエラーなどが挙げられる。

【0377】

図31は、降下回復故障の別の例を例証する。この例では、使用者は、2つのセンサを同時に装着し、それらのどちらも、いくつかのアーチファクトを示したが、それらのうちの1つは、降下回復故障によって引き起こされたより重度の故障を示した。具体的には、トレース416は、降下回復故障を示すセンサトレースであり、一方トレース418は、ノイズに係るアーチファクトのみを示す。円422は、計測器値を表す。

40

【0378】

点424に見られる通り、降下回復故障を示す1つの信号特性としては、計測器値422と一致する信号降下が挙げられる。別の潜在的な信号特性は、特定の周波数範囲内のノイズの増加(トレース416及び418の両方に見られる)、または対になった冗長なセンサとは相関しないノイズの増加(降下回復中の416と418との間の相関の欠如に留意されたい)である。特定の周波数範囲内のノイズのレベルは、適切な周波数変換によつ

50

て決定され得る。降下回復故障と一致するさらなる潜在的な信号特性は、冗長なセンサデータからの信号の下方偏差であり、それはまた、図31にトレース418とトレース416との間の偏差によって示される。故障判別または応答処理に用いられ得る1つのタイプの臨床状況情報としては、このタイプの故障の開始は概してセンサ挿入の数時間後に生じるため、埋め込み経過時間が挙げられる。

【0379】

したがって、一実現形態では、本原理によるシステム及び方法は、降下回復故障を判別する方法に関する。例示的な方法における第1のステップは、信号を受信すること、及び受信された信号を分析することである。受信される信号が降下回復故障と一致するかを決定するための分析において、種々の特性が用いられ得る。例えば、血中グルコース計測器値が減少しないのと同時に、受信される信号が減少する場合、降下回復故障の決定または判別が、行われてもよい。あるいは、特定の周波数内のノイズの増加が見られる場合、それもまた、降下回復故障の決定または判別につながり得る。センサが対になっている、すなわち使用者が2つのセンサを装着している場合、一方に存在するが他方には存在しないノイズ、または一方には存在するが他方には存在しない信号減少は、降下回復故障の決定または判別にさらにつながり得る。降下回復故障の決定または判別の方法では、臨床状況情報もまた、用いられてもよい。例えば、臨床状況データは、現在の原理によるシステムまたは方法によって受信されてもよく、この場合、臨床状況データは埋め込み経過時間を構成し、それは基準に対して比較されてもよく、例えば、基準は、埋め込み経過時間が、例えば、12時間などの埋め込みからの所定の閾値時間量の前または後であるかを含む。信号情報が血中グルコース計測器値と比較して減少を示すか、または特定の周波数範囲内のノイズの増加を示すか、または上記の他の基準のうち1つ以上を満たし、かつ埋め込み経過時間が所定の閾値より少ない場合、決定または判別は、降下回復故障の発生を示してもよい。

【0380】

図32は、別のタイプの故障、すなわち、ラグを例証する。宿主中に同時に埋め込まれた2つの異なるセンサに関する結果が示され、トレース428及び432によって、それぞれ対応するピーク検出曲線432及び434と共に例証される。一度、センサ(トレース426及び434)は、他と比較して数分間のラグを経験した。かかるラグエラーは、食事後の落下するグルコースの状況において重要であってもよく、低グルコースアラームが遅延されるか、または見逃され得る危険性を伴う。この現象は、センサ部位の永久的特性の場合もあり、または局所的な血液灌流に依存して、過渡的であってもよい。いずれの場合にも、応答処理が、グルコース濃度及び/または変化の速度に基づいて実施されてもよく、特に予測または予想値の使用が実施されてもよい。このようにして、タイムラグの効果は緩和されてもよく、その結果、それは使用者が低血糖事象に応答するのを遅延させない。

【0381】

本原理によるシステム及び方法の特定の実現形態では、それは、かかるラグ故障の判別のために用いられ得る。第1のステップは、例えば、CGMまたは他の検体モニタなどのモニタから信号を受信することである。次のステップは、ラグの存在に関して信号を分析することである。ラグに関する分析は、受信されたデータ信号それ自体を分析すること、または受信された信号を別の受信された信号、例えば、対になったグルコースセンサからの1つなどと共に分析することを含んでもよい。ラグの故障が決定または判別された後、応答処理が、実施されてもよい。例えば、所定の閾値よりも大きいラグに関して、または実際は任意のラグに関して、使用者に彼らの現在の状況のより正確な指示を提供するために、予測または予想値が、遅れた値の代わりに使用者に表示されてもよい。

【0382】

図33A~33Dは、圧迫の故障の別の例を例証し、この場合は、小児患者において明らかにされている。生信号が示され、計数を測定すると、概して200,000計数が100mg/dLの臨床的グルコース値に対応する。図33A及び33Cは、2人の異なる

患者に関する複数日のデータを示し、図 3 3 B 及び 3 3 D は、それぞれ、図 3 3 A 及び 3 3 C の各々の中の特定の圧迫エピソードのより詳細な図を例証する。見られる通り、センサ信号は、これらの圧迫故障中にベースライン値まで完全に降下する。これらの場合において、センサは、腰 / 臀部に装着された。図 3 3 A 及び 3 3 B は、圧迫後のリバウンド効果をさらに例証し、ここでは、圧迫の緩和の後に、信号は平衡または前の生信号値を通り過ぎていく。

【 0 3 8 3 】

別の実現形態では、故障は、故障に関連する既知の信号形状を有する信号形状を識別することによって検出されてもよい。具体的には、評価中の信号が 1 つ以上の予測可能な形状からなるとき、アーチファクト及び収差を検出するために、正常または異常な信号特性の期待を確立することは有益である。かかる期待、または「テンプレート」は、テンプレートとのその相関またはテンプレートからの偏差を評定するために、新たに到着する信号の各々と比較され得る。この比較は、例えば、形状、または減衰したもしくは不安定な応答などのセンサ信号上の特徴的な影響を有する不良モードを検出して、既知の故障モードを判別するため、また重大度を評定するために行われ得る。

10

【 0 3 8 4 】

かかるシステムにおいては、正確な血中グルコース読み取りを達成するための 1 つの方法は、採血を、圧力と、患者の血液アクセス及び典型的な酵素センサ応答と一致するグルコースセンサ信号とに重ね合わせることである。このプロセスの目標は、監視アルゴリズムが確実に和らげ得る故障条件と、要求される正確さを満たさないグルコース測定値を生成する故障条件とを判別することである。アルゴリズムが正確な結果を表示し得ないとき、決定論理は、既知の機構及び特性を有する不良モードを実用的な警報に区分けしてもよい。これらの警報は、使用者の解決行為を必要とする故障、または完全なセンサ不良を示す故障を識別してもよい。

20

【 0 3 8 5 】

図 3 4 A のフロー図 4 3 1 を参照すると、2 つのステップが、プロセス内に見られる。第 1 のステップは、測定周期内の信号のためのテンプレートの生成である (ステップ 4 3 3)。第 2 のステップは、受信されるデータへのテンプレートの整合である (ステップ 4 3 5)。ここで、ステップはより詳細に説明される。

【 0 3 8 6 】

テンプレートの生成において、1 つのアプローチは、特異値分解または関連因子分析法を使用して、トレーニングセット内の変動の源を決定する。これを行うために、トレーニングセットは、正確さ要件を満たすか、または既知の不良モードを標的する信頼性の高い動作のために、代表的なデータセットを使用してまとめられる。かかるセットは、センサ信号対時間の $m \times n$ マトリックス M 内に配列され、 m は、行ベクトルとして記憶されるサンプルの数であり、 n は、各サンプル中の時点の数である。信号は、例えば、定常状態または過渡測定システムからの過渡信号分析など、電気化学センサからであることができ、それは本明細書の他の部分により詳細に説明される通り、データの高速度サンプリングの特定の利益を受けてもよい。

30

【 0 3 8 7 】

特異値分解は、例えば、Matlab (登録商標) の SVD 関数: $M = U S V^T$ などの利用可能なサブルーチンを使用して実施される。 V は、信号全体への貢献度が減少する順に特異ベクトルを含む $n \times n$ マトリックスである。換言すれば、 V の 1 列目は、トレーニングセット内の最も突出した特徴を含み、2 列目は、その次に顕著な特徴を含むであろう。1 つのアプローチでは、もっとも顕著な特徴、すなわち最初の特異ベクトルが、信号テンプレートに変換される。別のアプローチでは、信号テンプレートは、特異ベクトルの線形の組み合わせである。他のアプローチも、同様に理解されるであろう。

40

【 0 3 8 8 】

また別のアプローチは、センサ応答のためのテンプレートを生成するために、システムの物理的または数学的モデルを使用する。例は、圧迫アーチファクトに基づいたセンサ応

50

答のための数学的モデルであろう。かかるモデルは、典型的な圧迫アーチファクトに見られる動的応答を発生させるために用いられてもよい。別の例は、拡散速度に基づいたセンサ応答のための数学的モデルであろう。かかるモデルは、信頼性の高いセンサのための動的応答を発生させるためか、または生物学的付着もしくはカプセル化によって減速されたセンサのための動的応答を発生させるために用いられてもよい。他の数学的モデルが、例えば、ステップまたは周期的な電圧周期（ACまたはDC）、サンプルへの間欠曝露などに由来する他のかかる信号のために生成されてもよい。

【0389】

第2のステップ、すなわちテンプレートをデータに整合させるステップでは、センサ信号は、センサ応答対時間であることができ、または電子ノイズもしくは他のデータ収集アーチファクトをフィルタリングして取り除くように事前に処理されてもよい。次に、入来データの各サンプルが、1つ以上のテンプレート上に投影されて、テンプレートとのその相関（またはテンプレートからの偏差）を決定し、特定の特徴及び不良モードを検出する。投影の結果は、センサ信号の全体的形状に対するその特定のテンプレート形状の貢献度をもたらす。

10

【0390】

データへテンプレートを整合させる第2のステップの別の実現形態では、期待されるセンサ応答は、流体容積を変化させる許容可能な製造的、動作的、及び生理的変動を補償するために、時間的にシフトされてもよい。例えば、時間シフトは、死容積に影響を及ぼすカテーテル容積またはセンサ位置の変化からもたらされてもよい。シフトされたセンサ応答は次に、テンプレートに対して整合され得る。

20

【0391】

また別のアプローチは、同様に、生じ得る許容可能な製造的、動作的、及び生理的変動を補償するために、センサ応答が時間的に伸長または圧縮されることを可能にする。例えば、かかる信号変動は、蠕動ポンプ効率または温度に伴うセンサ応答変化からもたらされてもよい。図35Aの方法の例が、下記に説明される。

【0392】

図34Bを参照すると、圧迫アーチファクトを概略的に例証する信号が示される。典型的な態様は、圧迫前の「規則的な」信号部分411、圧迫後の「規則的な」信号部分413、急激な下向きの傾き415、急激な上向きの傾き439、及び傾き間の平坦な区域437を含む。下向きの傾きは、概して圧迫の発生を示し、上向きの傾きは、圧迫の緩和を示す。この2つの間の時間は、変動してもよいが、概して数分～数十分である。

30

【0393】

圧迫アーチファクトは概して、例証されるような形状を有し、したがってテンプレートは、それに応じて生成されてもよく、そのテンプレートは、入来信号がそれに対して評価される基準として使用されてもよい。例えば、図34Cを参照すると、水平帯411'及び413'、下向きの傾き帯415'、ならびに上向きの傾き帯439'を有する例示的な信号テンプレート449が例証される。平坦な部分帯437'も例証されており、この帯の（時間的な）長さは、圧迫がどれだけ長く生じるかに応じて変動し得ることが理解されるであろう。入来信号が帯内である限り、すなわちデータが臨床状況基準に適合する限り、圧迫故障、すなわち臨床状況情報が、決定されてもよい。例えば、下向き及び上向きの信号波形、それぞれ、441及び443のいくつかの傾きが例証され、それらは、帯によって設定される臨床状況基準内に依然として存在する。一方、信号の傾き447は下側に例証され、信号の傾き447'は上側に例証され、それらは帯内に適合せず、したがって圧迫故障の臨床状況基準を満たさないであろう。

40

【0394】

多数の変形が生じ得ることが、理解されるであろう。例えば、テンプレート449内の帯411'及び413'の位置は、それらの垂直方向（信号値）位置に著しく変動してもよい。帯411'及び413'の幅は、帯437'の幅よりも大きくてもよく、または同一であってもよい。他の変形、及びかかる帯を使用することなくテンプレート提供する

50

方法、例えば、曲線（テンプレート）に対する相関分析などの他の数学的モデルなども、同様に理解されるであろう。

【0395】

テンプレートを決定するために、SVDルーチンが、圧迫アーチファクトを経験した多様な異なるセンサ宿主から収集された個々の圧迫アーチファクトの大きいトレーニングセットにわたって、実行されてもよい。既知の圧迫アーチファクトシグネチャは、各々の可能な圧迫アーチファクトがそれに対して評価され得るツールを提供する。複数のかかるテンプレートが、作成されてもよく、圧迫アーチファクトは、毎回検出され、測定された信号は、全体的形状へのそれらの貢献度を得るために、テンプレートの各々の上に投影されてもよい。圧迫アーチファクトが本明細書に例示されているが、任意の既知のシグネチャ（例えば、EOL、降下回復、自己診断周期中に得られる過渡信号、または任意の既知の方法論によってセンサによって生成される任意の他の波形）に対する比較のために、テンプレートを作成及び使用する同一の原理は、当業者によって認識されるように適用可能であってもよい。

10

【0396】

図35A～35Cは、テンプレートに対して比較され得るいくつかの信号の例を例証する。図35Aは、例示的な圧迫アーチファクトを例証する。図35Bは、テンプレートと比較され得るアーチファクトを例証する。このプロットにおいて、全体的な形状は、圧迫アーチファクトといくらか一致しているが、さらなるノイズとは一致していないが、それは依然としてはい/いいえとして定量化され、かつ/または信頼度因子の観点から決定されることができる。図35Cは、圧迫以外のいくつかの他のタイプの信号アーチファクトを例証する。信号は、典型的な圧迫波形か、または正常なグルコース挙動かのいずれかによっては十分に説明されないが、但し、信号は正常なグルコース挙動とより密接に相関する。したがって、圧迫アーチファクトは、図35Cの特定のシナリオにおいては判別され得ないが、さらなる情報を提供するように使用者にプロンプトが送信されてもよく、及び/または他の処理が適用されてもよい。

20

【0397】

したがって、トレーニングセットから生成されたテンプレートの使用は、アルゴリズムが、特定の波形として現れる特定の不良モードを検出することを可能にする。十分に大きいトレーニングデータセットを考慮すると、より多くのテンプレートが、判別を必要とする他の不良モードに関して容易に生成され得る。テンプレート整合の結果は、不良モードを判別し、ひいては故障を判別するために、臨床状況情報と組み合わせられ得る。

30

【0398】

概して、テンプレートは、異なる患者に由来する大きいデータセットにわたり経験的意味で作成されるが、但し、特定の實現形態では、単一の患者から確立されたテンプレートの使用を含む、テンプレートを確立する他の方法も用いられ得る。

【0399】

故障判別及び応答処理を動的及び反復的に提供するためのシステム及び方法が、開示されてきた。故障判別の実施のため、及び矯正措置を含む故障判別の後の処理のための多様な方法が、開示されてきた。

40

【0400】

変形は、この教示が与えられた当該技術分野の技術者に理解されるであろう。例えば、臨床状況データが臨床状況情報を開示するために臨床状況基準に対して比較される、特定の臨床状況が上記に説明されているが、上記の臨床状況は、例示的であり、網羅的なリストを構成するものではないことが理解されるであろう。例えば、センサ挿入部位もまた、臨床状況としての機能を果たしてもよい。特定のセンサ挿入部位は、降下回復、水侵入、圧迫などの故障のより大きな発生を導く場合があり、したがってかかる状況を考慮することにより、故障の判別または決定は、より正確に行われ得る。別の変形では、インピボのセンサ及び測定が概して上記に説明されているが、いくつかの實現形態では、エキソピボセンサ及び測定もまた、用いられてもよい。また別の変形では、連続測定が概して上記に

50

説明されているが、特定の実現形態は、周期的または断続的な測定を利用してもよい。他の臨床状況の変形及び種類も、同様に理解されるであろう。

【0401】

変形のまた別の例として、圧迫故障を判別し、それに応答するための技術が説明されてきた。圧迫故障は、センサの周囲の組織が圧迫されるときに、CGMデバイスを不正確にさせる場合がある。組織の圧迫は、低減されたセンサへのグルコースの灌流、及び/またはセンサ周辺の酸素を引き起こす（及び圧迫された信号をもたらす）と考えられる。その効果は、典型的には、5または20分～60分、最大で数時間などの短期間にわたり生じる。正確さは、患者が位置を調節し、もはやセンサを圧迫しなくなると戻る。圧迫アーチファクトを検出するための他の方法に加えて（またはその代わりに）、圧迫センサが、送信機または使い捨てセンサ内に設置され得る。圧迫センサは、組織がその領域内で圧迫されているかを直接示し得る。起動されると、いくつかの行為が行われることができ、例えば、アラームが鳴らされることができ、データが受信機によってブランクにされることができ、または患者は軽いショック、振動などを介して警報されてもよい。システムがポンプにつながる場合、インスリンの一時停止などの特定の行為または無行為が行われ得る。加えて、センサは、患者がセンサを圧迫している場合に、患者に不快感を与え、センサの上に横たわることをやめさせるように設計され得る。

10

【0402】

例えば、図36を参照すると、集積力センサ436を送信機が例証される。この実現形態では、小型の圧力トランスデューサが、センサ送信機の直下に配置される。具体的には、プリント回路板を担持する剛性基部444と剛性カバー437との2つの部品、を組み合わせることによって形成された送信機436。カバーが、外部から印加される力に応じて基部へ及び基部から移動することを可能にする、圧縮性ガスケット454が提供される。印刷回路板上に圧力検知要素442が提供され、それは例えば、接触ピン438によって、カバー437に連結される。送信機に力が印加されると、カバーが押し下げられ、圧力センサを使用して圧力が検知され得る。代替的实施形態では、圧縮性ガスケットは省略され、この場合、カバーは、力が印加されると屈折する薄い可撓性区域を備えてもよい。

20

【0403】

圧力トランスデューサ測定は、センサ及び送信機パッドに直接印加される圧迫と関連付けられる疑似低血糖値の識別を補助するために使用されてもよい。例示的な圧力トランスデューサとしては、小型の圧電性圧力トランスデューサ、歪みゲージ、ばね、静電容量測定を使用するものなどが挙げられる。圧迫と関連付けられる偽って低い血糖測定は、結果としてアラームまたは他の不要な治療行為をもたらさないであろう。特別なアルゴリズムは、送信機及びセンサの部位における圧迫によって誘発される疑似読み取りから実際の低血糖事象を見分けるのをさらに補助するために、圧力トランスデューサデータを、前の60～90分のグルコース傾向データと組み合わせてもよい。この方法では、「アラーム疲労」の現象は最小化され、使用者が他の警報に応答する見込みを増加させる。

30

【0404】

加えて、CGMシステムは、自動インスリン注入システムまたは人工膵臓システムの一部として用いられてもよい。かかるシステムは概して、検出される実際のまたは差し迫った低血糖症に応答した、インスリン注入の自動中断を含むであろう。上記の通り、低血糖症の検出が正しい場合、かかるインスリンポンプの中断は、正当である。しかしながら、センサによって検出された低血糖症が誤りである場合、自動的なポンプの中断は、重度の高血糖症を導き、場合により糖尿病性ケトアシドーシスに至り得る危険性が存在する。図36のシステムを使用して、即時圧力トランスデューサからのデータを使用することによって、センサ読み取りが異例であるかを決定し、読み取りの正確さ、ひいては患者への治療を顕著に改善する独立した方法が、用いられてもよい。

40

【0405】

別の変形では、種々のタイプの洗練された応答処理技術が開示されてきたが、故障または不良を取り扱うための別の方法は、患者に問題を通知すること、及びシステムを、フェ

50

ールセーフモードになるか、またはセンサを停止するように構成することである。

【0406】

また別の変形では、予測または予想値が提案される上記の実現形態において、パターン分析、臨床状況の使用などに関係する方法を含む、履歴及び現在のデータ値を使用して予想または予測する任意の方法が適用されてもよい。しかしながら、単線形回帰もまた、適用されてもよい。この例では、特定のデータ量が、線形回帰に使用され、それは、回帰決定された線を使用して最新の値を算出するために使用される。例えば、データは、5分の期間にわたり30秒毎にとられてもよく、それは、回帰分析に使用されてもよい。この技術はまた、データの平滑化及びタイムラグの除去にも役立ち得る。線の周囲の残留部は、ノイズレベルの推定として使用されてもよい。改良された技術では、適当な生理的限界を反映するために、計算される線の傾きに制限が置かれてもよい。限界はまた、線の傾きが各5分間隔の間にどれだけ変化し得るかに置かれてもよい。特定の実現形態では、線形回帰は、10個のサンプルにわたってとられ、線の終点に関して予測値が計算され、ノイズ及びフィルタ時間遅延の量を顕著に低減する。

10

【0407】

この考えは、図37に例証され、ここでは、点456は、異なる5分間のサンプリング期間の始まり及び終わりを描く。10個のサンプルが、5分間の期間の各々においてとられ、30秒間隔に対応する。線形回帰を使用して、線の終点に関する推定グルコース値が、特に素早い様式で算出される。これは、応答処理を実施するための、より素早いまたはより適応的な方法を提供する。

20

【0408】

図に示される要素間の接続は、例示的な通信経路を例証する。要素間の情報の交換をさらに促進するために、さらなる通信経路が、直接かまたは媒介を介してかのいずれかで含まれてもよい。通信経路は、要素が情報を交換することを可能にする二方向性の通信経路であってもよい。

【0409】

上記に説明される方法の種々の動作は、例えば、種々のハードウェア及び/もしくはソフトウェア構成要素(単数または複数)、回路、ならびに/またはモジュール(単数または複数)などの、動作を実施することができる任意の好適な手段によって実施されてもよい。概して、図に例証される任意の動作は、動作を実施することができる対応する機能的な手段によって実施されてもよい。

30

【0410】

本開示に関連して(図2及び4のブロックなど)説明される種々の例証的な論理ブロック、モジュール、及び回路は、汎用プロセッサ、デジタル信号プロセッサ(DSP)、特定用途向け集積回路(ASIC)、フィールドプログラム可能ゲートアレイ信号(FPGA)もしくは他のプログラム可能論理デバイス(PLD)、ディスクリートゲートもしくはトランジスタ論理、ディスクリートハードウェア構成要素、または本明細書に説明される機能を実施するように設計されたそれらの任意の組み合わせと共に実装または実施されてもよい。汎用プロセッサは、マイクロプロセッサであってもよいが、また別の方法では、プロセッサは、任意の市販のプロセッサ、制御装置、マイクロ制御装置、または状態機械であってもよい。プロセッサはまた、計算デバイスの組み合わせとして、例えば、DSPとマイクロプロセッサの組み合わせ、複数のマイクロプロセッサ、DSPコアと併せた1つ以上のマイクロプロセッサ、または任意の他のかかる構成などとして、実装されてもよい。

40

【0411】

1つ以上の態様では、説明される機能は、ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェア、またはそれらの任意の組み合わせ内に実装されてもよい。ソフトウェア内に実装される場合、機能は、コンピュータ可読媒体上の1つ以上の命令またはコードとして記憶または送信されてもよい。コンピュータ可読媒体は、コンピュータ記憶媒体と、ある場所から別の場所へのコンピュータプログラムの転送を促進する任意の媒体を含む通信媒体との両

50

方を含む。記憶媒体は、コンピュータによってアクセスされ得る任意の利用可能な媒体であってもよい。例として、また限定されるものではないが、かかるコンピュータ可読媒体は、種々のタイプのRAM、ROM、CD-ROM、または他の光ディスク記憶装置、磁気ディスク記憶装置、もしくは他の磁気記憶デバイス、または所望のプログラムコードを命令またはデータ構造の形式で運搬または記憶するために使用されることができ、コンピュータによってアクセスされ得る任意の他の媒体を含み得る。また、任意の接続も、適当にコンピュータ可読媒体と呼ばれる。例えば、ソフトウェアが、ウェブサイト、サーバ、または他の遠隔ソースから同軸ケーブル、光ファイバーケーブル、ツイストペア、デジタル加入者線(DSL)、または無線技術、例えば、赤外線、ラジオ、及びマイクロ波などを使用して送信される場合、同軸ケーブル、光ファイバーケーブル、ツイストペア、DSL、または無線技術、例えば、赤外線、ラジオ、及びマイクロ波は、媒体の定義に含まれる。ディスク(disk)及びディスク(disc)は、本明細書で使用されるとき、コンパクトディスク(CD)、レーザーディスク(登録商標)、光ディスク、デジタル多用途ディスク(DVD)、フロッピーディスク、及びBlu-ray(登録商標)ディスクを含み、ディスク(disk)が通常データを磁氣的に再生するのに対し、ディスク(disc)はレーザーを用いてデータを光学的に再生する。したがって、いくつかの態様では、コンピュータ可読媒体は、非一過性コンピュータ可読媒体(例えば、有形媒体)を含んでもよい。それに加えて、いくつかの態様では、コンピュータ可読媒体は、一過性コンピュータ可読媒体(例えば、信号)を含んでもよい。上記の組み合わせもまた、コンピュータ可読媒体の範囲内に含まれるべきである。

10

20

【0412】

本明細書に開示される方法は、所望の方法を達成するための1つ以上のステップまたは行為を含む。方法ステップ及び/または行為は、特許請求の範囲の範囲を逸脱することなく互いに入れ替えられてもよい。換言すれば、ステップまたは行為の特定の順序が指定されない限り、特定のステップ及び/または行為の順序及び/または使用は、特許請求の範囲の範囲を逸脱することなく修正されてもよい。

【0413】

特定の態様は、本明細書に提示される動作を実施するためのコンピュータプログラム製品を備えてもよい。例えば、かかるコンピュータプログラム製品は、その上に記憶された(及び/またはコードされた)命令を有するコンピュータ可読媒体を備えてもよく、その命令は、本明細書に説明される動作を実施するように1つ以上のプロセッサによって実行可能である。特定の態様に関して、コンピュータプログラム製品は、包装材料を含んでもよい。

30

【0414】

ソフトウェアまたは命令はまた、送信媒体を介して送信されてもよい。例えば、ソフトウェアが、ウェブサイト、サーバ、または他の遠隔ソースから同軸ケーブル、光ファイバーケーブル、ツイストペア、デジタル加入者線(DSL)、または無線技術、例えば、赤外線、ラジオ、及びマイクロ波などを使用して送信される場合、同軸ケーブル、光ファイバーケーブル、ツイストペア、DSL、または無線技術、例えば、赤外線、ラジオ、及びマイクロ波は、送信媒体の定義に含まれる。

40

【0415】

さらに、本明細書に説明される方法及び技術を実施するためのモジュール及び/または他適切な手段は、適用可能である場合は、使用者端末及び/または基地局によってダウンロードされる、及び/または別様に獲得され得ることが認識されるべきである。例えば、かかるデバイスは、本明細書に説明される方法を実施するための手段の転送を促進するために、サーバに連結され得る。あるいは、本明細書に説明される種々の方法は、使用者端末及び/または基地局が、該記憶手段をデバイスに連結または提供する際に種々の方法を獲得し得るように、記憶手段(例えば、RAM、ROM、コンパクトディスク(CD)またはフロッピーディスクなどの物理的記憶媒体など)を介して提供され得る。さらに、本明細書に説明される方法及び技術をデバイスに提供するための任意の他の好適な技術が利

50

用され得る。

【0416】

特許請求の範囲は、上記に例証される精密な構成及び構成要素に限定されないことが理解されるべきである。種々の修正、変更、及び変形が、特許請求の範囲の範囲から逸脱することなく上記に説明される方法及び装置の配列、動作、及び詳細になされてもよい。

【0417】

別段に定義されない限り、全ての用語（技術的及び科学的用語を含む）は、当業者にこれらの通常の慣用的意味を与えるものであり、本明細書に別段に明白に定義されない限り、特別な専用の意味に限定されるものではない。特定の専門用語の使用は、本開示の特定の特徴または態様を説明するとき、その専門用語が、その専門用語が関連付けられる本開示の特徴または態様の任意の特定の特性を含むように制限されるように、本明細書において再定義されていることを示唆するように解釈されるべきではないことに留意するべきである。本出願に使用される用語及び語句、ならびにそれらの変形は、特に添付の特許請求の範囲においては、別段に明白に記載のない限り、限定的とは対照的に非限定的であると見なされるべきである。前述の例として、用語「含む (including)」は、「限定されるものではないが、含む」、「含むが、それらに限定されない」などを意味するように読み取られるべきであり、用語「備える (comprising)」は、本明細書において使用されるとき、「含む (including)」、「含有する」、または「によって特徴付けられる」の同義語であり、包含的または非限定的であり、追加の記載されていない要素または方法のステップを排除するものではなく、用語「有する」は、「少なくとも有する」と解釈されるべきであり、用語「含む (includes)」は、「含むが、それらに限定されない」と解釈されるべきであり、用語「例」は、それらの網羅的または限定的なリストではなく、述べられる項目の例示的な例を提供するために使用され、「既知の」、「通常の」、「標準的な」などの形容詞、及び同様の意味の用語は、説明される項目を所与の期間か、または所与の時間に利用可能な項目に限定するものと解釈されるべきではなく、代わりに、現在または未来の任意の時点にて利用可能であるか、または既知であり得る既知の、通常の、または標準的な技術を包含するように読み取られるべきであり、「好ましくは」、「好ましい」、「所望の」、または「望ましい」などの用語、及び同様の意味の語の使用は、本発明の構造または機能にとって決定的、本質的、またはさらには重要である特定の特徴を示唆するものとして理解されるべきではなく、代わりに、本発明の特定の実施形態に利用されてもよく、またはされなくてもよい代替的または追加的特徴を単に強調するように意図されるものとして理解されるべきである。同様に、接続詞「及び」によって連結される項目群は、その群内に存在する項目の各々及び全てを必要とするものとして読み取られるべきではなく、むしろ、別段に明白に記載のない限り「及び/または」として読み取られるべきである。同様に、接続詞「または」によって連結される項目群は、その群内の相互排他性を必要とするものとして読み取られるべきではなく、むしろ、別段に明白に記載のない限り「及び/または」として読み取られるべきである。

【0418】

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限及び下限ならびに上限と下限との間の各介在値は、実施形態内に包含されると理解される。

【0419】

本明細書における実質的に任意の複数形及び/または単数形の使用に関して、当業者は、状況及び/または用途に適切であるように複数形から単数形に、及び/または単数形から複数形に翻訳し得る。種々の単数形/複数形の置換は、明瞭にするために本明細書に明白に記載されてもよい。不定冠詞「a」または「an」は、複数形を除外しない。単一のプロセッサまたは他のユニットは、特許請求の範囲に記載されるいくつかの項目の機能を実行してもよい。特定の測定単位が互いに異なる従属請求項内に記載されるといふ単なる事実は、これらの測定単位の組み合わせが有利に使用され得ないということを示唆するものではない。特許請求の範囲内のいずれの参照符号も、その範囲を限定するものと

10

20

30

40

50

して解釈されるべきではない。

【0420】

特定の数の導入された請求項記載 (claim recitation) が意図される場合、かかる意図は、該請求項に明示的に記載され、またかかる記載がない場合、かかる意図は存在しないことは、当業者によってさらに理解されるであろう。例えば、理解を促進するために、以下の添付の特許請求の範囲は、請求項記載を導入するために導入語句「少なくとも1つの」及び「1つ以上の」の使用を含んでもよい。しかしながら、かかる語句の使用は、同一の請求項が、導入語句「1つ以上の」または「少なくとも1つの」及び「a」または「an」などの不定冠詞を含む（例えば、「a」及び/または「an」は典型的には「少なくとも1つの」または「1つ以上の」を意味するように解釈されるべきである）ときでさえ、不定冠詞「a」または「an」による請求項記載の導入が、かかる導入された請求項記載を含む任意の特定の請求項をただ1つのかかる記載を含む実施形態に限定することを示唆するように解釈されるべきではなく、請求項記載を導入するために使用される定冠詞の使用に関しても同じである。加えて、特定の数の導入された請求項記載が明示的に記載される場合であっても、当業者は、典型的にはかかる記載は少なくともその記載される数を意味するように解釈されるべきであることを認識するであろう（例えば、他の修飾語句を伴わない「2つの記載」の最小限の記載は、典型的には少なくとも2つの記載、または2つ以上の記載を意味する）。さらに、「A、B、及びCのうちの少なくとも1つなど」のような慣例が使用される例では概して、かかる構造は、例えば、単一の構成要素を含む、列挙される項目の任意の組み合わせを含むなど、当業者がその慣例を理解するであろう意味において意図される（例えば、「A、B、及びCのうちの少なくとも1つを有するシステム」は、限定されるものではないが、A単独、B単独、C単独、A及びBと一緒に、A及びCと一緒に、B及びCと一緒に、ならびに/またはA、B、及びCと一緒に有するシステムなどを含むであろう）。「A、B、またはCのうちの少なくとも1つなど」のような慣例が使用される例では概して、かかる構造は、当業者がその慣例を理解するであろう意味において意図される（例えば、「A、B、またはCのうちの少なくとも1つを有するシステム」は、限定されるものではないが、A単独、B単独、C単独、A及びBと一緒に、A及びCと一緒に、B及びCと一緒に、ならびに/またはA、B、及びCと一緒に有するシステムなどを含むであろう）。さらに、本説明、特許請求の範囲、または図面内を問わず、2つ以上の代替的な用語を提示する事実上任意の離接的な語及び/または語句は、該用語のうちの1つ、該用語のうちのいずれか、またはそれらの両用語を含む可能性を企図するように理解されるべきであることが、当業者によって理解されるであろう。例えば、語句「AまたはB」は、「A」または「B」または「A及びB」の可能性を含むように理解されるであろう。

10

20

30

【0421】

本明細書に使用される成分、反応条件などの量を表す全ての数は、全ての例において用語「約」によって修飾されているものとして理解されるべきである。したがって、別段に逆に示されない限り、本明細書に記載される数値パラメータは、得ようとする所望の特性に応じて変動し得る近似値である。少なくとも、また本出願の優先権を主張する任意の出願内の任意の特許請求の範囲の範囲に対する等価物の原則の適用を限定する試みとしてではなく、各数値パラメータは、有効桁数及び通常丸めアプローチを考慮して解釈されるべきである。

40

【0422】

本明細書に引用される全ての参考文献は、その全体が参照により本明細書に援用される。参照により援用される公開及び特許または特許出願が本明細書に含まれる開示と矛盾する範囲で、本明細書は、かかる矛盾する資料に優先する、及び/または先行するように意図される。

【0423】

見出しは、参照のため、また種々の章の位置付けを助けるために含まれる。これらの見出しは、それらに関して説明される概念の範囲を限定するように意図されない。かかる概

50

念は、本明細書全体を通して適用性を有してもよい。

【 0 4 2 4 】

さらに、前述のものは明瞭さ及び理解の目的のために例証及び例として詳細に説明されているが、特定の変更及び修正が実践されてもよいことは当業者には明らかである。したがって、本説明及び実施例は、本発明の範囲を本明細書に説明される特定の実施形態及び実施例に限定するものとして解釈されるべきではなく、むしろ、本発明の真の範囲及び精神に付随する全ての修正及び代替物を網羅するように解釈されるべきである。

【 0 4 2 5 】

1 2	本体	
1 4	ヘッド	10
1 6	電極	
1 7	検知膜	
1 8	生体界面膜	
1 9	クリップ	
2 0	ポテンショスタット	
2 1	変換器	
2 2	プロセッサ	
2 5	電池	
2 6	石英結晶	
2 7	送受信機	20
2 8	結晶	
2 9	検出器	
3 0	受信機	
3 2	物理的ボタン	
3 4	ディスプレイ	
4 0	結晶	
4 1	送受信機	
4 2	プロセッサ	
4 5	電池	
4 6	結晶	30
4 7	ユーザインターフェース	
4 3 6	集積力センサ	
4 3 7	カバー	
4 3 8	接触ピン	
4 4 2	圧力検知要素	
4 4 4	剛性基部	
4 5 4	圧縮性ガスケット	

40

50