

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506468

(P2004-506468A)

(43) 公表日 平成16年3月4日(2004.3.4)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 B 5/145

A 6 1 B 5/00

A 6 1 B 5/05

G 0 1 N 21/35

F I

A 6 1 B 5/14

A 6 1 B 5/00

A 6 1 B 5/05

G 0 1 N 21/35

3 1 0

1 0 2 A

C

Z

テーマコード (参考)

2 G 0 5 9

4 C 0 2 7

4 C 0 3 8

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 95 頁)

(21) 出願番号 特願2002-520695 (P2002-520695)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月10日 (2001.8.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年11月5日 (2002.11.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/025147
 (87) 国際公開番号 W02002/015777
 (87) 国際公開日 平成14年2月28日 (2002.2.28)
 (31) 優先権主張番号 60/226,431
 (32) 優先日 平成12年8月18日 (2000.8.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), CA, JP

(特許庁注：以下のものは登録商標)
 ポケットベル

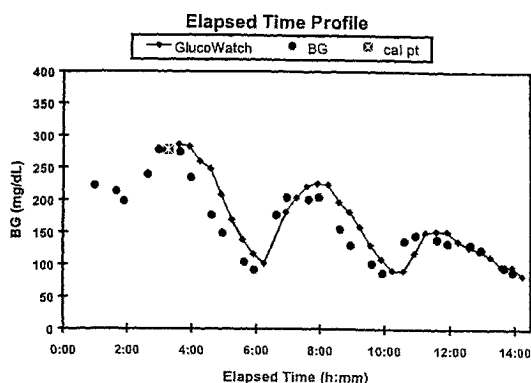
(71) 出願人 596067168
 シグナス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 63 レッドウッド シティ, ペノブスコ
 ット ドライブ 400
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 ポッツ, ラッセル オー,
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
 55, サン フランシスコ, ウラナス
 テラス 96

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低血糖事象の予測のための方法およびデバイス

(57) 【要約】

本明細書中に記載されるものは、被験体において低血糖事象を予測するために有用な方法、デバイス、およびマイクロプロセッサである。本明細書中に記載される低血糖予測アプローチは、初期の低血糖事象を予測するために、そして使用者に警告するために、データの流れ（例えば、頻繁に得られたグルコース値（現在のおよび/もしくは予測された）、体温、ならびに/または皮膚伝導性）から得られる情報を利用する低血糖予測アプローチである。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 以上のマイクロプロセッサであって、該マイクロプロセッサは以下のためにプログラムされている：

(i) 選択された時間間隔で一連の生のシグナルを獲得するために検出機構を制御するためであって、ここで、該生のシグナルが被験体におけるグルコースの量または濃度に関する、

(i i) 一連のグルコース測定値を獲得するために、該生のシグナルを、該被験体に存在する該グルコースの量または濃度を示す測定値と相関させるため、

(i i i) さらに時間間隔でグルコース測定値を予測するためであって、該時間間隔は、該一連の測定値が獲得された後に生じる、 10

(i v) 該予測された測定値を所定の値と比較するためであって、ここで、該所定の値よりも低い予測された測定値が、低血糖であることを示す、

(v) 該被験体由来の一連の皮膚伝導性読み取りまたは一連の温度読み取りのいずれかを獲得するために、デバイスを制御するため、

(v i) 該皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りが低血糖事象を示すか否かを決定するために、該皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りを、閾値パラメータ値またはパラメータ値の傾向と比較するため、ならびに

(v i i) 該被験体において、以下の両方の場合に低血糖事象を予測するためであって、

(a) 時間間隔 $n + 1$ で、該予測された測定値を、低血糖事象を示す該閾値グルコース値と比較する工程、および 20

(b) 該皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りを、低血糖事象を示す閾値パラメータ値またはパラメータ値の傾向と比較する工程。

【請求項 2】

前記検出機構が、電気化学的検出要素を有するバイオセンサーを備える、請求項 1 に記載の 1 以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 3】

前記検出機構が、近 I R 分光計を備える、請求項 1 に記載の 1 以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 4】

前記選択された時間間隔が、等間隔である、請求項 1 に記載の 1 以上のマイクロプロセッサ。 30

【請求項 5】

得られる前記一連の測定値が、3 以上の別個の値を含む、請求項 1 に記載の 1 以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 6】

前記さらに時間間隔が、前記一連の測定値の後に 1 つの時間間隔を生じる、請求項 1 に記載の 1 以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 7】

皮膚伝導性読み取りおよび温度読み取りの両方が、前記さらに時間間隔で低血糖事象の可能性を予測するために使用される、請求項 1 に記載の 1 以上のマイクロプロセッサ。 40

【請求項 8】

請求項 5 に記載の 1 以上のマイクロプロセッサであって、ここで、さらに時間間隔でグルコース測定値を予測する前記工程が、

【数 1】

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

によって表される一連の関数で、3 以上の該一連の測定値を使用して実行され、

ここで、 y は、前記グルコースの測定値であり、 n は、測定値の間の前記時間間隔であり、そして α は、 $0 \sim 1$ の間の実数である、 1 以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 9】

前記一連の関数が、 y_{n+1} の値を予測するために使用され、そして前記時間間隔 $n+1$ が、前記一連の測定値が得られた後に 1 つの時間間隔を生じる、請求項 8 に記載の 1 以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 10】

被験体においてグルコースを測定するためのグルコースモニタリングシステムであって、該システムは、

請求項 1 に記載の 1 以上のマイクロプロセッサ；

10

前記検出機構であって、該検出機構が、該被験体と、または該被験体から抽出されるグルコース含有サンプルと有効に接触して配置されるように適合されており、ここで、該検出機構が、該被験体におけるグルコースの量または濃度に特異的に関連する生のシグナルを獲得する、検出機構；および

デバイスであって、該被験体から皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りのいずれかを獲得するための、デバイス、

を、有効な組み合わせで備える、グルコースモニタリングシステム。

【請求項 11】

前記検出機構が、電気化学的検出要素を有するバイオセンサーを備える、請求項 10 に記載のモニタリングシステム。

20

【請求項 12】

前記検出機構が、近 IR 分光計を備える、請求項 10 に記載のモニタリングシステム。

【請求項 13】

前記皮膚伝導性読み取りを獲得するための前記デバイスが、発汗プローブである、請求項 10 に記載のモニタリングシステム。

【請求項 14】

前記温度読み取りを獲得するための前記デバイスが、温度プローブである、請求項 10 に記載のモニタリングシステム。

【請求項 15】

前記選択された時間間隔が、等間隔である、請求項 10 に記載のモニタリングシステム。

30

【請求項 16】

得られる前記一連の測定値が、 3 以上の別個の値を含む、請求項 10 に記載のモニタリングシステム。

【請求項 17】

前記さらなる時間間隔が、前記一連の測定値の後に 1 つの時間間隔を生じる、請求項 16 に記載のモニタリングシステム。

【請求項 18】

皮膚伝導性読み取りおよび温度読み取りの両方が、前記さらなる時間間隔で低血糖事象の可能性を予測するために使用される、請求項 10 に記載のモニタリングシステム。

【請求項 19】

40

請求項 16 に記載のモニタリングシステムであって、ここで、さらなる時間間隔で測定値を予測する前記工程が、

【数 2】

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

によって表される一連の関数で、 3 以上の該一連の測定値を使用して実行され、

ここで、 y は、前記グルコースの測定値であり、 n は、測定値の間の前記時間間隔であり、そして α は、 $0 \sim 1$ の間の実数である、モニタリングシステム。

50

【請求項 20】

前記一連の関数が、 y_{n+1} の値を予測するために使用され、そして前記時間間隔 $n+1$ が、前記一連の測定値が獲得された後に 1 つの時間間隔を生じる、請求項 19 に記載のモニタリングシステム。

【請求項 21】

被験体において低血糖事象を予測するための方法であって、該方法は、
以下：

(i) 該低血糖事象に対応する閾値グルコース値、および

(ii) 該低血糖事象に相関する少なくとも 1 つの閾値パラメータ値であって、ここで、該パラメータが、皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りのいずれかである、閾値パラメータ値
を決定する、工程；

以下：

該被験体の皮膚または粘膜表面に有効に接触する経皮的サンプリングシステムを使用して、該被験体からグルコースを含むサンプルを抽出する工程；

該抽出されたグルコースから生のシグナルを獲得する工程であって、ここで、該生のシグナルが、該被験体におけるグルコースの量または濃度に特異的に関連する、工程；

該生のシグナルを、抽出の時点で該被験体に存在するグルコースの量または濃度を示すグルコース測定値と相関させる工程；

選択された時間間隔で一連の測定値を提供するために該抽出工程、獲得工程、および相関工程を繰り返す工程であって、ここで、該サンプリングシステムが、頻繁なグルコース測定を提供するために、該抽出工程、獲得工程、および相関工程の間に、該被験体の皮膚または粘膜表面に有効に接触したまま維持される、工程；

該一連の測定値に続くさらなる時間間隔で測定値を予測する工程であって、該さらなる時間間隔は $n+1$ で表される、工程；および

前記予測された測定値を、前記閾値グルコース値と比較する工程であって、ここで、前記閾値よりも低い測定値は、低血糖であることを示す、工程；

を包含する方法を使用して、選択された時間間隔で一連のグルコース測定値を獲得する工程；

該一連の測定値を獲得する前記工程と同時発生的に、同時に、または連続的にパラメータ値またはパラメータ値の傾向を測定する工程であって、ここで、該パラメータ値またはパラメータ値の傾向は、該被験体の皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りのいずれかを反映する、工程、および該パラメータ値またはパラメータ値の傾向が低血糖事象を示すか否かを決定するために、該パラメータ値またはパラメータ値の傾向を、該閾値パラメータ値と比較する工程；ならびに

該被験体において、以下の両方の場合に低血糖事象を予測する工程、

(i) 時間間隔 $n+1$ で、該予測された測定値を低血糖事象を示す該閾値グルコース値と比較する場合、および

(ii) 該パラメータを、低血糖事象を示す該閾値パラメータ値と比較する場合、
を包含する、方法。

【請求項 22】

該被験体において、以下：

(i) 被験体の皮膚または粘膜表面に有効に接触して初めから終わりまで維持される経皮的サンプリングシステムを使用して、選択された時間間隔で該被験体から抽出されたグルコースを含む一連のサンプル、

(ii) 該一連のサンプルの抽出と同時発生的に、同時に、または連続して測定されたパラメータ値またはパラメータ値の傾向であって、ここで、該パラメータ値またはパラメータ値の傾向が、該被験体の皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りのいずれかを反映する、パラメータ値またはパラメータ値の傾向、
から低血糖事象を予測するための方法であって、該方法は、

10

20

30

40

50

以下：

(i) 該低血糖事象に対応する閾値グルコース値、および
(i i) 該低血糖事象に相関する少なくとも 1 つの閾値パラメータ値、を決定する工程であって、ここで、該パラメータが、皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りのいずれかである、工程；

以下：

抽出されたグルコースの各サンプルから生のシグナルを獲得する工程であって、ここで、該生のシグナルは、該被験体におけるグルコースの量または濃度に特異的に関連する、工程；

該生のシグナルを、対応する抽出の時間で、該被験体に存在するグルコースの量または濃度を示すグルコース測定値と相関させる工程；

該一連の測定値に続くさらなる時間間隔で測定値を予測する工程であって、該さらなる時間間隔が、 $n + 1$ で表される、工程、

を包含する方法を使用して、該選択された時間間隔にわたって一連のグルコース測定値を獲得する工程；ならびに

該予測された測定値を、該閾値グルコース値と比較する工程であって、ここで、該閾値よりも低い測定値が、低血糖であることを示す、工程；

該パラメータ値またはパラメータ値の傾向が低血糖事象を示すか否かを決定するために、該パラメータ値またはパラメータ値の傾向を閾値パラメータ値と比較する工程；ならびに

該被験体において、以下の両方の場合に低血糖事象を予測する工程、

(i) 時間間隔 $n + 1$ で、該予測された測定値を低血糖事象を示す該閾値グルコース値と比較する場合、および

(i i) 該パラメータ値またはパラメータ値の傾向を、低血糖事象を示す該閾値パラメータ値と比較する場合；

を包含する、方法。

【請求項 2 3】

前記選択された時間間隔が、等間隔である、請求項 2 1 または請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記一連の測定値が、3 以上の別個の値を含む、請求項 2 1 または請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記さらなる時間間隔 $n + 1$ が、前記一連の測定値の後に 1 つの時間間隔を生じる、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

皮膚伝導性読み取りおよび温度読み取りの両方が、時間間隔 $n + 1$ で低血糖事象の可能性を予測するために使用される、請求項 2 1 または請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 7】

請求項 2 4 に記載の方法であって、ここで、さらなる時間間隔で測定値を予測する前記工程が、

【数 3】

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

によって表される一連の関数で、3 以上の該一連の測定値を使用して実行され、

ここで、 y は、前記グルコースの測定値であり、 n は、測定値の間の前記時間間隔であり、そして α は、0 ~ 1 の間の実数である、方法。

【請求項 2 8】

前記一連の関数が、 y_{n+1} の値を予測するために使用され、そして前記時間間隔 $n + 1$ が、前記一連の測定値が得られた後に 1 つの時間間隔を生じる、請求項 2 7 に記載の方法

10

20

30

40

50

。

【請求項 29】

前記サンプリングシステムが発汗プローブを含み、そして前記皮膚伝導性読み取りが該発汗プローブを使用して獲得される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 30】

前記サンプリングシステムが温度プローブを備え、そして前記温度読み取りが該温度プローブを使用して獲得される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 31】

レザバ中のグルコースの量または濃度を獲得するために、1 以上の収集レザバ中に、前記被験体から前記サンプルを抽出する、請求項 21 に記載の方法。

10

【請求項 32】

前記 1 以上の収集レザバが、前記被験体の皮膚または粘膜表面に接触し、そして前記サンプルが、該皮膚または粘膜表面に適用されるイオン泳動的な流れを使用して抽出される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

少なくとも 1 つの収集レザバが、抽出されたグルコースと反応して、電気化学的な検出可能なシグナルを生成する酵素を備える、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記酵素が、グルコースオキシダーゼである、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記一連のグルコース測定値を獲得する工程が、近 I R 分光計を使用して実行される、請求項 21 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

被験体における低血糖事象を予測するために有用な方法、デバイス、およびマイクロプロセッサが、本明細書中に開示される。低血糖事象の予測のための本発明は、代表的に、この予測において複数のパラメーターを利用する。このようなパラメーターとしては、グルコース読み取り（現在および/または予測）、体温、および/または皮膚の伝導性が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0002】

(発明の背景)

低血糖症は、糖尿病の最も重篤な急性合併症である。血糖の自己モニタリング (SMBG) の代表的に使用される現在の方法は、フィンガースティックから得られた血糖の周期的な測定を提供する。この方法は、非常に正確ではあるが、非常に頻度が少ないので低血糖症状の発現を検出し得ない測定値を提供する。しばしば、低血糖症を回避するために、糖尿病は、低い血糖レベルに対する「緩衝」を提供するために異常に高い血糖レベルを維持する。この一定の高い血糖レベルは、糖尿病のほとんどの長期合併症（すなわち、網膜症、ニューロパシー、ネフロパシー、および心血管疾患）の根本となる原因である。実際、現在の SMBG 方法は、多くの糖尿病患者が、後の人生により高い割合の慢性合併症を伴う、より低い割合の急性合併症に苦しむことを強いる。

40

【0003】

糖尿病の制御および合併症試験 (DCCCT) (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, New Engl. J. Med. 329, 977-1036 (1993)) は、血糖のより多くの情報が、より良好な臨床結果に必須であることを示す。血糖が測定され、そしてインスリンをより頻繁に（1 日につき 3 ~ 7 回）を投与された被験体群は、試験され、かつあまり頻繁に注射されなかった群に対して、その研究の終わりに実質的に低い割合の合併症を有した。例えそうであっても、厳重に制御した群であっても、平均血糖を正常値よりも約 50 % 上の値 (153 mg / mL) に低下し得ただけであった。同様に、HbA

50

1cレベル(長期の平均血糖レベルの測定値)は、コントロール群に対して実質的に低下したが、正常範囲には入らなかった。より徹底的な治療の結果として、より厳密に制御された群は、コントロール群よりも、3回より頻繁に低血糖事象を経験した。これらの結果は、1日につき3~7回の血糖測定が、より低い長期の合併症の割合に十分であるが、未だ血糖レベルを正常レベルにするため、または低血糖事象を回避するための十分な情報を提供しないということを実証する。類似の結果が、経口薬物に対して被験体から得られ(UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Lancet 352: 837-853 (1998); Ohkubo Yら, Diabetes Research & Clinical Practice 28: 103-117 (1995))、これは、糖尿病管理における頻繁なグルコースモニタリングの一般的な利点を実証する。しかし、Bollinderら(Diabetes Care 20: 64-70 (1997))は、1日につき7回であっても、全低血糖事象のうちの3分の1より多くを検出できないことを示す。 10

【0004】

(発明の要旨)

本発明は、被験体における低血糖事象を予測するための方法、デバイス、およびマイクロプロセッサを記載する。本発明の方法は、代表的に、低血糖事象の予測に使用される複数のパラメータを利用する。このようなパラメータとしては、現在のグルコース読み取り(被験体中のグルコース量またはグルコース濃度を反映する)、1つ以上の予想される将来のグルコース読み取り、体温、および皮膚の伝導性が挙げられるが、これらに限定されない。 20

【0005】

1つの局面において、本発明は、被験体中の低血糖事象を予測するための方法を含む。この方法は、選択されたパラメータについての閾値(または値の範囲)を決定する工程(例えば、(i)低血糖事象に対応する閾値グルコース値(または値の範囲)、および(ii)低血糖事象に関連する少なくとも1つの閾値パラメータ値を決定する工程(ここで、このパラメータは、皮膚の伝導性読み取りまたは温度読み取りのいずれかであり得る))を包含し、ここで、この閾値(または値の範囲)は、その被験体における低血糖事象を示す。本発明の1つの実施形態において、皮膚の伝導性読み取りおよび温度読み取りの両方が利用される。一連のグルコース測定値は、代表的に、選択された時間間隔で得られる。1つの実施形態において、時間間隔は、均等に間隔を空ける。このような連続は、例えば、以下の工程を包含する方法を用いて入手することができる:被験体の皮膚または粘膜表面と接触して作動される経皮サンプリングシステムを用いて、グルコースを含むサンプルを、被験体から抽出する工程;この抽出されたグルコースから生の信号を入手する工程であって、ここで、この生の信号は、被験体中のグルコース量またはグルコース濃度と特異的に関連する、工程;生の信号を、抽出時点の被験体中に存在するグルコース量またはグルコース濃度を示すグルコース測定値と相関付ける工程;ならびに抽出する工程、入手する工程、および関連付ける工程を反復して、選択された時間間隔における一連の測定値を提供する工程。1つの実施形態において、このサンプリングシステムは、抽出する工程、入手する工程、および関連付ける工程の間に被験体の皮膚または粘膜表面と接触して動作を維持され、頻繁なグルコース測定を提供する。 30 40

【0006】

この方法のこの局面の実施において、現在のグルコース値(時間 = n)または一連の測定後に続くさらなる時間間隔について推定された測定値(例えば、時間 = n + 1;すなわち、一連の測定値における最も新しい測定(時間 = n)の後の、1時間間隔)が、閾値のグルコース値に対して比較される(ここで、閾値以下の測定値は、低血糖であることを示す)。

【0007】

パラメータ値またはパラメータ値の傾向が、一連のグルコース測定値を獲得しながら、共に、同時に、または連続して測定される。本発明の1つの実施形態において、パラメ 50

ーター値またはパラメーター値の傾向は、被験体の皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りのいずれかを反映する。パラメーター値またはパラメーター値の傾向が、閾値のパラメーター値（または値の範囲）と比較され、パラメーター値またはパラメーター値の傾向が、低血糖事象を示すか否かを決定する。低血糖事象は、(i) 閾値グルコース値に対して予測された測定値を比較することが、低血糖事象を示す場合、および(ii) 1つ以上の他のパラメーター（例えば、体温および/または皮膚伝導性）を、閾値パラメーター値（または値の範囲）と比較することが、低血糖事象を示す場合、被験体において予測される。

【0008】

上記方法の1つの実施形態において、一連の測定値は、3つ以上の離散した値を含む。この実施形態において、さらなる時間間隔における測定値の推測は、以下：

【0009】

【数4】

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

によって示される一連の関数において一連の3つ以上の測定値を用いて、実行され得る。ここで、 y は、グルコースの測定値であり、 n は、測定値の間の時間間隔であり、そして α は、0と1との間の実数である。この一連の関数は、 y_{n+1} （ここで、時間間隔 $n+1$ は、一連の測定値が得られた後に1時間間隔で生じる）の値を推測するために使用され得る。

【0010】

皮膚伝導性が選択されたパラメーターである場合、サンプリングシステムは、代表的に、発汗プローブを含み、そして皮膚の伝導性読み取りは、この発汗プローブを用いて得られる。

【0011】

体温が選択されたパラメーターである場合、サンプリングシステムは、代表的に、温度プローブを含み、そして温度の読み取りは、温度プローブを用いて得られる。

【0012】

本発明の方法の1つの実施形態において、グルコースを含むサンプルが被験体から抽出され、回収レザバに入れられて、このレザバ中でグルコースの量またはグルコースの濃度が得られる。このような1つ以上の回収レザバは、代表的に、被験体の皮膚または粘膜表面と接触し、そしてサンプルは、皮膚または粘膜表面に提供されたイオン導入電流を用いて抽出される。さらに、少なくとも1つの回収レザバは、抽出されたグルコースと反応する酵素を含み、電気的に検出可能な信号（例えば、グルコースオキシダーゼ）を生成し得る。あるいは、一連のグルコース測定値は、異なるデバイス（例えば、近赤外分光計（near-IR spectrometer）を用いて）入手され得る。

【0013】

本発明はまた、本発明の方法を実行するために有用なグルコースモニタリングシステムを含む。1つの実施形態において、グルコースモニタリングシステムは、作動的な組合わせで、以下のものを備える：検出機構（被験体または被験体から抽出されたグルコース含有サンプルと接触して作動し、ここで、この検出機構は、被験体中のグルコース量またはグルコース濃度に特に関連する生の信号を得る）、被験体からの皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りのいずれかを取得するためのデバイス、検出機構と連絡して動作する1つ以上のマイクロプロセッサ。このマイクロプロセッサは、(i) 検出機構を制御して、選択された時間間隔で一連の生の信号を得るため、(ii) この生の信号を被験体中に存在するグルコース量またはグルコース濃度を示す測定値と関連付けて、一連の測定値を得るため、(iii) 必要がある場合、さらなる時間間隔における測定値を予測するため（これは、一連の測定値が得られた後に生じる）、(iv) 予測された測定値を、予め決定された閾値または値の範囲と比較するため（ここで、予め決定された閾値よりも低い予測された測定値は、低血糖であることを示す）、(v) 被験体の皮膚伝導性読み取りまたは温度

読み取りを測定するためのデバイスを制御するため、(v i) 皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りを、パラメーター閾値、パラメーター値の範囲、またはパラメーターの値の傾向と比較して、皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りが、低血糖事象を示すか否かを決定するため；そして(v i i)(a) 予測された測定値の閾値グルコース値（または値の範囲）に対する比較が、低血糖事象を示す場合、および(b) 皮膚伝導性読み取りまたは温度読み取りと、閾値パラメーター値、パラメーター値の範囲、またはパラメーター値の傾向との比較が、低血糖事象を示す場合の両方である場合に、被験体における低血糖事象を予測するための、プログラミングを含む。

【0014】

モニタリングシステムの検出機構は、例えば、電気化学検出素子または近赤外放射分光計を有するバイオセンサーを備え得る。さらに、このモニタリングシステムは、皮膚伝導性読み取り（例えば、発汗プローブ）を得るためのデバイスおよび/または温度読み取り（例えば、温度プローブ）を得るためのデバイスを備え得る。

10

【0015】

モニタリングシステムの1つの実施形態において、さらなる時間間隔における測定値の予測は、以下：

【0016】

【数5】

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

20

によって示される一連の関数において一連の3つ以上の測定値を用いて、実行される。ここで、y は、グルコースの測定値であり、n は、測定値の間の時間間隔であり、そしてα は、0 と 1 との間の実数である。

【0017】

本発明の1つの局面において、低血糖事象の予測のための方法は、選択されたパラメーターの閾値の分類体系的な評価を利用するデシジョンツリーを使用し、ここで、この閾値は、低血糖事象を示す。このようなパラメーターとしては、現在のグルコース読み取り（被験体中のグルコース量またはグルコース濃度を反映する）、1つ以上の予想される将来のグルコース読み取り、体温、および皮膚の伝導性が挙げられるが、これらに限定されない。別の局面において、本発明は、上記の方法、測定サイクル、デバイス、機構、計算、予測、比較、評価などを制御するようにプログラムされた1つ以上のマイクロプロセッサを含む。このマイクロプロセッサはまた、予測された低血糖事象に関連する警報または警告に影響し得る。

30

【0018】

当業者は、本明細書中の開示を鑑みて、本発明のこれらの実施形態および他の実施形態を容易に思いつく。

【0019】

（発明の詳細な説明）

本発明の実施は、他に示されない限り、本明細書の教示を考慮して、当業者内の診断学、化学、生化学、電気化学、統計学、および薬理学の従来の方法を使用する。このような従来方法は、文献中に完全に説明される。

40

【0020】

本明細書および添付の特許請求の範囲中に使用される場合、単数形の「a」、「an」、および「the」は、その内容が明らかに他に示されない限り、複数指示を含む。従って、例えば、「レザバ（単数形）」は、2つ以上のこのような「レザバ」の組合わせを含み、「分析物（単数形）」は、分析物の混合物を含む、などである。

【0021】

（1．定義）

他に規定されない限り、本明細書中に使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって通常理解される意味と同じ意味を有する。本明細書中に記載さ

50

れる方法および材料に類似または等価な他の方法および材料が、本発明の実施に使用され得るが、好ましい材料および方法は、本明細書中に記載される。

【0022】

本発明を記載または主張する場合、以下の用語が、以下に示される定義に従って使用される。

【0023】

用語「マイクロプロセッサ」は、集積回路チップ上に含まれるコンピュータプロセッサをいい、このようなプロセッサはまた、メモリおよび関連する回路を含み得る。マイクロプロセッサはさらに、選択された関数、計算方法、スイッチングなどを実行または制御するための、プログラムされた指示書を備え得る。マイクロプロセッサおよび関連するデバイスは、多数の供給源（Cypress Semiconductor Corporation, San Jose, CA; IBM Corporation, White Plains, New York; Applied Microsystems Corporation, Redmond, WA; Intel Corporation, Chandler, Arizona; NEC Corporation, New York, NY; および National Semiconductor, Santa Clara, CA が挙げられるが、これらに限定されない）から市販される。

【0024】

用語「分析物」および「標的分析物」は、化学分析、物理分析、酵素分析または光学分析において検出および/または測定される特異的な物質または成分である、任意の目的の生理学的分析物を示すために使用される。検出可能な信号（例えば、化学信号または電気化学信号）が、直接的または間接的に、このような分析物またはその誘導体から獲得され得る。さらに、用語「分析物」および「物質」は、本明細書中において交換可能に使用され、そして同じ意味を有することが意図され、ゆえに、目的の任意の物質を含む。好ましい実施形態において、分析物は、目的の生理学的分析物（例えば、グルコース）または生理学的機能を有する化学物質（例えば、薬物または薬理学的薬剤）である。

【0025】

「サンプリングデバイス」、「サンプリング機構」または「サンプリングシステム」は、目的の分析物の濃度を決定する目的のための、生物学的システムからサンプルを得るための任意のデバイスおよび/または関連する方法をいう。このような「生物学的システム」としては、目的の分析物が抽出され得る任意の生物学的システム（これには、間質液、汗および涙液が挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられる。さらに、「生物学的システム」は、生存しているシステムおよび人工的に維持されたシステムの両方を含む。用語「サンプリング」機構は、一般的に、角質層または粘膜のような膜を介した生物学的システムからの物質の抽出をいい、ここで、このサンプリングは、侵襲性であるか、最小に侵襲性であるか、半分侵襲性であるか、または侵襲性ではない。膜は、天然であっても、人工であってもよく、そして天然の植物または動物の膜であり得る（例えば、天然または人工の、皮膚、血管組織、腸組織など）。代表的に、サンプリング機構は、「レザバ」または「回収レザバ」と接触して作動し、ここで、このサンプリング機構は、生物学的システムから分析物を抽出して、レザバに入れるために使用され、これによってレザバ中の分析物を得る。サンプリング技術の非限定的な例としては、イオン導入法、ソノフォロシス（sonophoresis）（例えば、国際公開 WO 91/12772（1991年9月5日公開）；米国特許第5,636,632号）、吸引、エレクトロポレーション、温度ポレーション（thermal poration）、受動拡散（例えば、国際公開 WO 97/38126（1997年10月16日公開）；WO 97/42888、WO 97/42886、WO 97/42885、およびWO 97/42882（全て1997年11月20日に公開された）；ならびにWO 97/43962（1997年11月27日公開）を参照のこと）、マイクロファイン（ミニチュア）ランスまたはカニューレ、微粒子銃（例えば、高速に加速された粒子を用いて）、皮下移植または挿入、およびレーザーデバイス（例えば、Jacquesら（1978）J. Invest.

D e r m a t o l o g y 88 : 88 - 93 ; 国際公開 WO 99 / 44507 (1999年9月10日公開 ; 国際公開WO 99 / 44638 (1999年9月10日公開) ; および国際公開 WO 99 / 40848 (1999年8月19日公開) を参照のこと) が挙げられる。イオン導入サンプリングデバイスは、例えば、国際公開 97 / 24059 (1997年7月10日公開) ; 欧州特許出願 EP 0942 278 (1999年9月15日公開) ; 国際公開 96 / 00110 (1996年1月4日公開) ; 国際公開 WO 97 / 10499 (1997年3月2日公開) ; 米国特許第5, 279, 543号 ; 同第5, 362, 307号 ; 同第5, 730, 714号 ; 同第5, 771, 890号 ; 同第5, 989, 409号 ; 同第5, 735, 273号 ; 同第5, 827, 183号 ; 同第5, 954, 685号および同第6, 023, 629号に記載される。さらに、重合膜が、例えば、電極表面に使用されて、電極の反応表面への妨害種のアクセスをブロックまたは阻害し得る。

10

【0026】

用語「生理学的流体」は、サンプルにされる任意の所望の流体をいい、そして、血液、脳脊髄液、間質液、精液、汗、唾液、尿などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

用語「人工膜」または「人工表面」は、例えば、重合膜またはインビボもしくはインビトロで増殖される単層の厚み以上の細胞の凝集体をいい、ここで、この膜または表面は、器官の組織としてはたらくが、前に存在していた供給源または宿主から実際に誘導または切除されてはしない。

20

【0028】

「モニタリングシステム」または「分析物モニタリングデバイス」は、生物学的システム中に存在する生理学的分析物の頻繁な測定を得るために有用なシステムをいう。このようなデバイスは、例えば、被験体中の分析物の量または濃度をモニタリングするために有用である。このようなシステムは、サンプリング機構、検出機構、ならびにサンプリング機構および検出機構と接続して作動するマイクロプロセッサ機構を備えるが、これらに限定されない。このようなデバイスは、代表的に、被験体中の分析物の量または分析物の濃度の、頻繁な測定または決定を提供し、そしてモニタリングされる分析物のレベルが予め決定された範囲の外に下がった場合に警報または警告を提供する。このようなデバイスは、耐久性および消耗性（または使い捨ての）要素を含み得る。用語「グルコースモニタリングデバイス」は、被験体中のグルコース量またはグルコース濃度をモニタリングするためのデバイスをいう。このようなデバイスは、代表的に、被験体中のグルコース量またはグルコース濃度の頻繁な測定または決定を提供し、そして、グルコースレベルが予め決定された範囲の外に下がった場合に警報または警告を提供する。1つのこのような例示的グルコースモニタリングデバイスは、C y g n u s , I n c . , R e d w o o d C i t y , C A , U S から入手可能な G l u c o W a t c h (登録商標) b i o g r a p h e r である。この G l u c o W a t c h b i o g r a p h e r は、2つの主要な要素を備える：耐久性要素（ウォッチ型のハウジング、サーキットリー、表示要素、マイクロプロセッサ要素、電気接続エレメントを備え、そしてさらに、電源を備え得る）、および消耗性要素（すなわち、使い捨て要素（例えば、サンプリングおよび信号検出に関与する A u t o S e n s o r 成分（例えば、WO 99 / 58190 (1999年11月18日公開) を参照のこと））。このデバイスおよび類似のデバイスは、例えば、以下の刊行物に記載される：T a m a d a ら (1999) J A M A 282 : 1839 - 1844 ; 米国特許第5, 771, 890号 (1998年6月30日発行) ; 米国特許第5, 735, 273号 (1998年4月7日発行) ; 米国特許第5, 827, 183号 (1998年10月27日発行) ; 米国特許第5, 954, 685号 (1999年9月21日発行) ; 米国特許第5, 989, 409号 (1999年11月23日発行) ; 米国特許第6, 023, 629号 (2000年2月8日発行) ; 欧州特許出願 EP 0 942 278 A2 (1999年9月15日発行) ; P C T 国際出願 WO 96 / 001100 (1996年1月4日公開) P C T 国際出願 WO 99 / 58190 (1999年11月18日公開) 。

30

40

50

Gluc oWat ch biog rapher は、被験体からのグルコースの頻繁なサンプリングのために、体組織からサンプリングチャンバへのグルコース輸送を促進するための皮膚を横切った低い強度の電場の適用を、デバイスに提供する。さらに、グルコース濃度またはグルコース量が予め決定された範囲の値から外れて決定された場合、Gluc oWat ch biog rapher は、警報または警告を生成する。このような警報または警告は、Gluc oWat ch biog rapher の成分である。

【0029】

「測定サイクル」は代表的に、例えばサンプリングデバイスを使用した被験体からの分析物を抽出すること、および、例えば感知デバイスを使用して抽出分析物を感知 (s e n s i n g) して、測定信号 (例えば、測定信号応答曲線) を提供することを含む。完全な測定サイクルは、抽出および感知の1回以上のセットを含み得る。

10

【0030】

用語「頻繁な測定値 (f r e q u e n t m e a s u r e m e n t)」は、特定の生物系から得られた2回以上の一連の測定値をいい、この測定値は、一連の測定値が得られる期間 (例えば、秒、分または時間の間隔) にわたって生物系と作動的に接触して維持されている単一のデバイスを使用して、得られる。従って、この用語は、継続的な (c o n t i n u a l) 測定値および連続的な (c o n t i n u o u s) 測定値を含む。

【0031】

用語「被験体」は、任意の温血動物 (特に、哺乳動物網のメンバー (例えば、限定しないが、ヒトおよび非ヒト霊長類 (例えば、チンパンジーおよび他の無尾猿ならびに有尾猿種) ; 家畜 (f a r m a n i m a l) (例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、およびウマ) ; 家庭内動物 (d o m e s t i c m a m m a l) (例えば、イヌおよびネコ) ; げっ歯類を含む実験動物 (例えば、マウス、ラットおよびモルモット) など) が挙げられる) を含む。この用語は、特定の年齢も性別も意味せず、従って、オスであるかまたはメスであるかに関わらずに、成体および新生仔の被験体を含む。

20

【0032】

用語「経皮的な」は、経皮的技術および経粘膜的技術 (すなわち、皮膚 (例えば、角質層または粘膜組織) を横切る標的分析物の抽出) の両方をいう。「経皮的な」という文脈において本明細書中に記載される本発明の局面は、他に特定されない限り、経皮的技術および経粘膜的技術の両方へ適用することを意味する。

30

【0033】

用語「経皮的抽出」または「経皮的に抽出された」は、任意のサンプリング方法をいい、これは、組織表面の下から皮膚もしくは粘膜組織を横切って、分析物を抽出および/または輸送することを伴う。従って、この用語は、例えばイオン導入 (逆イオン導入)、電気浸透、音響泳動 (s o n o p h o r e s i s)、微小透析、吸引および受動拡散を使用する、分析物の抽出を含む。これらの方法は、皮膚浸透エンハンサーまたは皮膚透過性増強技術 (例えば、種々の物質または物理的方法 (例えば、テープストリッピングまたは顕微針を用いる穿刺)) の適用と当然組み合わせられ得る。用語「経皮的に抽出された」は、熱穿孔 (t h e r m a l p o r a t i o n)、レーザー微小穿孔 (l a s e r m i c r o p o r a t i o n)、電気穿孔、微細 (m i c r o f i n e) ランス、微細カニューレ、皮下移植または皮下挿入、それらの組み合わせなどを使用する抽出技術もまた含む。

40

【0034】

用語「イオン導入」は、組織に対して電気エネルギーを適用することによって、物質をその組織を横切って輸送するための方法をいう。従来のイオン導入において、レザバは、輸送されるべき材料の容器として役立つように (または輸送されるべき材料の封じ込めを提供するように)、組織表面に提供される。イオン導入は、当業者に公知の標準的な方法を使用して (例えば、固定化されたアノード「イオン導入電極」とカソード「イオン導入電極」との間の直流 (D C) を使用するか、アノード「イオン導入電極」とカソードイオン導入電極との間の直流を交互にするか、またはイオン導入電極の間に交流 (A P) を適用すること (その結果、それぞれの電極は交互にアノードまたはカソードである) のような

50

より複雑な波形を使用して電位を確立することによって)、実行され得る。例えば、米国特許第5,771,890号および同第6,023,629号ならびにPCT公開WO 96/00109(1996年1月4日公開)を参照のこと。

【0035】

用語「逆イオン導入」は、適用した電位または電流によって、生物学的流体から物質が膜を横切って移動することをいう。逆イオン導入において、レザバは、抽出した材料(GlucoWatchバイオグラファールコースモニター(例えば、Tamadaら(1999)JAMA 282:1839~1844;Cygnum, Inc., Redwood City, CA)を参照のこと)において使用されるような)を受容するための組織表面に提供される。

10

【0036】

「電気浸透」は、電界誘導性の対流によって、物質が膜を通して移動することをいう。用語イオン導入、逆イオン導入、および電気浸透は、電位をイオン導電性媒質を通して膜に適用する際に、イオン性に荷電したかまたは荷電していない任意の物質が膜(例えば、上皮膜)を横切って移動することをいうために、本明細書中で交換可能に使用される。

【0037】

用語「感知(sensing)デバイス」または「感知機構」は、目的の分析物またはその誘導体の濃度または量を測定するために使用され得る任意のデバイスを含む。この感知機構は、未加工の信号(ここで、未加工のシグナルは分析物の量または濃度に特異的に関連する)を提供する任意の適切な感知エレメントを使用し得る。この未加工の信号としては、物理的、化学的、電気化学的、光化学的、分光光度的、偏光分析的、比色分析的、放射分析的または他のエレメント、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。電気化学的なデバイスの例としては、Clark電極系(例えば、Udikerら、(1967)Nature 214:986~988を参照のこと)、および他の電流測定、電量測定または電位差測定の電気化学的デバイス、ならびに光学的な方法(例えば、UV検出または赤外線検出(例えば、米国特許第5,747,806号)が挙げられる。さらなる例としては、近IR放射線拡散反射レーザ分光学デバイス(例えば、Yangらに対する米国特許第5,267,152号に記載される)が挙げられる。同様の近IR分光学デバイスはまた、Rosenthalらに対する米国特許第5,086,229号、およびRobinsonらに対する米国特許第4,975,581号に記載される。これらの近IRデバイスは、反射的または伝達可能な近赤外線(近IR)分析の伝統的な方法を使用して1つ以上のグルコース特異的な波長で吸光度を測定し、そして、適切な位置(例えば、指先、皮膚のひだ、眼瞼、または前腕表面)で被験体と接触されて未加工の信号が得られ得る。本発明の好ましい実施形態において、電気化学的な感知エレメントを含むバイオセンサーが使用される。

20

30

【0038】

「バイオセンサー」または「バイオセンサーデバイス」としては、限定されないが、「センサーエレメント」(これには「バイオセンサー電極」もしくは「感知電極」または「作業電極」(これは、ある時点でまたは所定の期間にわたって電気信号の量を決定するためにモニターされ、次いでこの信号は、化学化合物の濃度と相関される電極をいう)が挙げられるがこれらに限定されない)が挙げられる。この感知電極は、分析物またはその誘導体を、電気信号に転換する反応性表面を含む。この反応性表面は、任意の導電性材料(例えば、限定されないが、白金族金属(白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、オスミウムおよびイリジウムを含む)、ニッケル、銅、および銀、ならびにそれらの酸化物および二酸化物、ならびに前述の組み合わせまたは合金が挙げられる)から構成され、これはまた、同様に炭素も含み得る。電流測定バイオセンサーの構築に適したいくつかの触媒材料、膜、および製造技術は、Newman, J. D.ら、(1995)Analytical Chemistry 67:4594~4599によって記載される。

40

【0039】

「センサーエレメント」は、感知電極に加えて成分を含み得、例えば、これは「参照電極

50

」および「対電極」を含み得る。用語「参照電極」は、参照電位を提供する電極を意味するために使用される（例えば、電位は、参照電極と作業電極との間に確立され得る）。用語「対電極」は、電流原または電流シンクとして作用して電気化学的な回路を完全にする、電気化学的な回路における電極を意味するために使用される。参照電極が回路に含まれ、かつこの電極が対電極の機能を果たし得る場合、対電極を用いることは必須ではないが、別々の対電極および参照電極を有することが好ましい。なぜなら、参照電極によって提供される参照電位は、平衡の場合に最も安定だからである。参照電極が、対電極としてさらに作用することが要求される場合、参照電極を通る電流が、この平衡を妨害し得る。従って、対電極および参照電極として機能する別々の電極が好ましい。

【0040】

10

1つの実施形態において、「センサーエレメント」の「対電極」は、「二峰性電極」を含む。用語「二峰性電極」は代表的に、例えば、（「センサーエレメント」の）対電極および（「サンプリング機構」の）イオン導入電極の両方として、同時にではなく機能し得る電極（例えば、米国特許第5,954,685号に記載されるような）をいう。

【0041】

用語「反応性表面」および「反応性面」は、以下である感知電極の表面を意味するために本明細書中で交換可能に使用される：（1）分析物を含むか、またはそれを通して分析物もしくはその誘導体はその供給源から流動する、イオン導電性材料の表面と接触している表面；（2）触媒材料（例えば、白金族金属（白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム）もしくはニッケルおよび/またはそれらの酸化物、二酸化物および組み合わせもしくは合金）、あるいは電気化学的な反応のための部位を提供する材料から構成される表面；（3）化学的な信号（例えば、過酸化水素）を電気信号（例えば、電流）に転換する表面；ならびに（4）反応性材料から構成される場合、感知可能で、再現可能に測定可能である電気信号（これは電極において存在する分析物の量と相関する）を生成するのに十分な速度で、電気化学的な反応を駆動するのに十分である電極表面領域を規定する表面。

20

【0042】

「イオン導電性材料」は、イオン導電性を提供し、そしてそれを通して電気化学的に活性な種が拡散し得る任意の材料をいう。イオン導電性材料は、例えば、電解質を含む固体、液体、半固体（例えば、ゲルの形態）の材料であり得、これは主に水およびイオン（例えば、塩化ナトリウム）から構成され得、そして一般に50重量%以上の水を含む。この材料は、ヒドロゲル、スポンジまたはパッド（例えば、電解液で浸漬される）の形態であり得るか、または電解質を含み得、そして電気化学的に活性な種（特に目的の分析物）を通過させ得る任意の他の材料であり得る。いくつかの例示的なヒドロゲル処方物は、WO97/02811（1997年1月30日公開）に記載される。このイオン導電性材料は、殺生物剤を含み得る。例えば、AutoSensorアセンブリの製造の間、1つ以上の殺生物剤がイオン導電性材料中に取り込まれ得る。目的の殺生物剤としては、限定されないが、塩素化炭化水素；有機金属；水素放出化合物；金属塩；有機イオウ化合物；フェノール化合物（以下の商品名で登録される種々のNipa Hardwicke Inc.の液体防腐剤：Nipastat（登録商標）、Nipaguard（登録商標）、Phenosept（登録商標）、Phenonip（登録商標）、Phenoxetol（登録商標）およびNipacide（登録商標）が挙げられるがこれらに限定されない）；四級アンモニウム化合物；界面活性剤および他の膜崩壊剤（ウンデシレン酸およびその塩が挙げられるがこれらに限定されない）、それらの組み合わせなどの化合物が挙げられる。

30

40

【0043】

用語「緩衝剤」は、組成物のpHを調整するかまたは維持する目的で、その組成物に添加される1つ以上の成分をいう。

【0044】

用語「電解質」は、媒質中にイオン電流を流すことを可能にするイオン導電性媒質の成分をいう。イオン導電性媒質のこの成分は、1つ以上の塩または緩衝剤成分であり得るが、

50

これらの材料に限定されない。

【0045】

用語「収集レザバ」は、生物系から抽出されたサンプルを含むための、適切な任意の封じ込め方法またはデバイスを記載するために使用される。例えば、収集レザバは、イオン導電性である材料（例えば、イオンをその中に有する水）を含む容器であり得るか、またはこの収集レザバは、水を適所に維持するために使用されるスポンジ様の材料もしくは親水性ポリマーのような材料であり得る。このような収集レザバは、ヒドロゲルの形態（例えば、ディスクまたはパッドの形態）であり得る。ヒドロゲルは代表的に、「収集挿入物」としていわれる。他の適切な収集レザバとしては、チューブ、バイアル、小片、毛細管収集デバイス、カニューレ、および小型化、エッチ化、切除または成形された流路が挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

「収集挿入層」は、例えば、マスク層と保持層との間に配置される収集レザバ（または収集挿入物）を構成する、組み立て体または積層する層である。

【0047】

「積層体」は、少なくとも2つの結合した層からなる構造体をいう。この層は、溶接によってか、または接着剤の使用を介して結合され得る。溶接の例としては以下が挙げられるがこれらに限定されない：超音波溶接、熱結合、および結合局在化過熱、続いて局在流動誘導。一般的な接着剤の例としては、限定されないが、化学化合物（例えば、シアノアクリレート接着剤およびエポキシ）、ならびに以下のような物理的な特性を有するがそれらに限定されない接着剤：感圧性接着剤、熱硬化性接着剤、接触接着剤（*contact adhesive*）、および感熱性接着剤が挙げられる。

【0048】

「収集アセンブリ」は、いくつかの層から構成される構造体をいい、ここでこのアセンブリは、少なくとも1つの収集挿入層（例えば、ヒドロゲル）を含む。本明細書中でいわれる収集アセンブリの例は、マスク層、収集挿入層、および、層がお互いに適切な機能的関係にあるが必ずしも積層体ではない保持層（すなわち、これらの層は互いに結合されないかもしれない。この層は、例えば、幾何的にかまたは摩擦でかみあうことで一緒に支持され得る）である。

【0049】

用語「マスク層」は、実質的に平面であって、かつ代表的に生物系および収集挿入層の両方と接触する収集アセンブリの成分をいう。例えば、米国特許第5,735,273号、同第5,827,183号、および同第6,201,979号を参照のこと。

【0050】

用語「ゲル保持層」または「ゲル保持物（*gel retainer*）」は、実質的に平面であって、かつ代表的に収集挿入層および電極アセンブリの両方と接触する収集アセンブリの成分をいう。

【0051】

用語「支持トレイ」は代表的に、強固で実質的に平面なプラットフォームをいい、そして電極アセンブリおよび収集アセンブリを支持および／または整列するために使用される。この支持トレイは、電極アセンブリおよび収集アセンブリを、サンプリングシステム中に配置する1つの方法を提供する。

【0052】

「オートセンサーアセンブリ」は、一般にマスク層、収集挿入層、ゲル保持層、電極アセンブリおよび支持トレイを含む構造体をいう。このオートセンサーアセンブリはまた、これらの層がお互いに適切で機能的な関係で支持されるライナーを含み得る。例示的な収集アセンブリおよびオートセンサー構造体は、例えば、国際公開WO99/58190（1999年11月18日公開）；ならびに米国特許第5,735,273号および同第5,827,183号に記載される。このマスク層および保持層は、好ましくは、感知されるべき分析物（化学信号）が実質的に不浸透性である材料から構成される；しかし、この材

料は、他の物質に対しては浸透性であり得る。「実質的に不浸透性」によって、材料が化学信号輸送を（例えば、拡散によって）減少または排除することが意味される。この材料は、低いレベルの化学信号輸送を可能にし得るが、ただし、この材料を通りぬける化学信号は、感知電極で有意なエッジ効果を引き起こさない。

【0053】

用語「およそ（about）」または「約（approximately）」は、数字の値に関する場合、その数字に10測定単位（すなわち、パーセント、グラム、温度またはボルト）をプラスまたはマイナスした数字の値、好ましくは5の測定単位をプラスまたはマイナスした値、より好ましくは2測定単位をプラスまたはマイナスした値、好ましくは1測定単位をプラスまたはマイナスした値をいう。

10

【0054】

用語「プリント（printed）」は、基材（すなわち、ベース支持体）の一方の表面上に対する電極処方物の実質的に均一の沈着を意味する。種々の技術を使用して、基質上に対する材料の実質的に均一の沈着（例えば、Gravure型プリント、射出コーティング、スクリーンコーティング、スプレー、ペインティング、電気メッキ、積層など）をもたらす得ることが、当業者によって理解される。

【0055】

用語「生理的な効果」は、治療の目的を達成する、被験体において生じる効果を含む。好ましい実施形態において、生理的な効果とは、処置された被験体の症状が予防または緩和されることを意味する。例えば、生理的な効果は、患者における生存の延長をもたらす効果である。

20

【0056】

「パラメーター」は、数学的表現で明らかであるように、このパラメーターを変化することで種々の場合の現象が表現される、任意の定数または変数をいう（McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, S. P. Parker 編、第5版、McGraw-Hill Inc., 1994）。パラメーターは、その値が何かの特徴または行動を決定する、特性のセットの1つである。

【0057】

「減衰」は、量（例えば、電流が特定の分析物の濃度に相関し、そして感知される電流が徐々に減少するが、分析物の濃度は徐々に減少しない、センサー電極を使用して感知される電流）の大きさにおける漸進的な減少をいう。

30

【0058】

「スキップ」または「スキップされた」信号は、所定の基準（例えば、米国特許第6,233,471号に記載されるような誤差関連基準）に一致しないデータをいう。スキップされた読み取り、信号、または測定値は、信頼性も妥当性もないので代表的に拒絶された（すなわち、「スキップ誤差」が生じた）。なぜなら、これらは、例えば貧弱であるかまたは不正確な信号を示す感知されたパラメータに基づいて不正確な信号を無効にするデータスクリーニングに、信号が供される場合、データ完全性チェックと一致していないからである。

40

【0059】

用語「テイラー級数指数平滑関数（「TSES」）」は、異なる時点で変数の挙動を予測するための数学関数（アルゴリズム）を含み、これは傾きおよび傾きの変化において因数分解する。本発明に関連して有用なTSES関数の例は、以下によって表されるTSES関数であり：

【0060】

【数6】

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2})$$

50

ここで： α は、0と1との間の実数である最適化され得る変数であり、そして、得られた特定の測定値、およびその測定値と実際の結果との間の関係に基づいて調整され； n は、一様に間隔の開いた時間間隔であり；そして y は、分析物の濃度、または、信号測定値が求められる結果に適するように最適化された分析物濃度に転換された信号（例えば、参照分析物濃度に相当する）（例えば、第6,272,364号（2001年8月7日発行）；WO99 58973（1999年11月18日公開）を参照のこと）。

【0061】

「未来の時点（future time point）」は、目的の分析物の濃度または別のパラメータ値が予測される、未来における時点をいう。好ましい実施形態において、この用語は、時間間隔がサンプリングと感知事象との間の時間量である場合、時間間隔が1つ先の時点をいう。

10

【0062】

（2.0 発明の実施の形態）

本発明を詳細に記載する前に、本発明は特定の処方に限定されず、またはこのようなプロセスパラメータは、当然変更し得ることが理解されるべきである。本明細書中で使用される用語は、本発明の特定の実施形態を記載する目的のみであり、限定を意図するものではないこともまた理解されるべきである。

【0063】

本明細書中に記載される方法および材料に類似または等価な多くの方法および材料は、本発明の実施において使用され得るが、好ましい材料および方法が本明細書中に記載される。

20

【0064】

（2.1 発明の一般概要）

低血糖は、糖尿病の最も重大な急性の合併症であり、そして最適な血中グルコース制御を達成することに対する主な障壁である。夜間の低血糖は、多くの患者について特に面倒なことであり得る。ここで提案される研究は、データストリームから得られた情報（例えば、頻繁なサンプリングのグルコースモニタリングデバイス（例えば、初期低血糖事象を予測し、そして使用者に警告するために、時系列予測アプローチと組み合わせたGlucose Watch バイオグラファースystem）によって得られる、頻繁に得られるグルコース値、皮膚伝導率または皮膚温度の読み取り）を利用する。

30

【0065】

本発明は、使用者についてのグルコース量またはグルコース濃度の頻繁な読み取りを提供し得る例示的なグルコースモニタリングシステムとして、Glucose Watch バイオグラファースystemを参照して本明細書中に記載される。このGlucose Watch バイオグラファースystemは、逆イオン導入を介して皮膚を通してグルコースを抽出し、そして電流測定バイオセンサーを用いて抽出されたグルコースを測定する。グルコース読み取りは、例えば、12時間の測定期間について20分毎に得られ得る。糖尿病被験体における、このデバイスの大規模な臨床試験が完了した（Tierney, M. J. ら、Annals of Medicine、32、632～641（2000）；Tierney, M. J. ら、Diabetes Technology and Therapeutics、2（2）、197～205（2000）；Tamada, J. A. ら、J. Am. Med. Assoc. 282、1839～44（1999））。

40

【0066】

糖尿病について血中グルコースレベルを自己モニタリング（SMBG）するために、別々の血中グルコース測定値の現在の実例の主な不都合は、1日当たりに行なわれる少数の測定（1日当たり平均1.8回の読み取り）は、測定の際に生じる血中グルコースの軌跡を追跡するのに不十分であることである。より頻繁なモニタリングが、日中の正常の血中グルコースプロファイルの決定について、および低血糖事象の感知についての両方に望ましい。Glucose Watch バイオグラファースystemは、グルコースレベルを20分毎に測定し、そして血中グルコース濃度を正確に追跡することが示されている。さらに、Gl

50

u c o W a t c h バイオグラファースystemは、測定されたグルコースレベルが、使用者設定可能な低グルコース閾値未満に低下した場合、または測定されたグルコースレベルが連続的な読み取りの間に急激に低下した場合、警報音を鳴らす。現在の G l u c o W a t c h バイオグラファースystemは、低血糖の状態の存在を正確に感知し得るが、現在では前もって低血糖事象を予測し得ない。

【0067】

本発明の支持の下で実行される実験は、G l u c o W a t c h バイオグラファースystemの低血糖状態を予測する能力を、以下を組み合わせることで改良する方法を示す：(i) 低血糖の指標である他の生理的な測定値を伴うグルコース読み取りの連続的ストリーム、例えば、(i i) 皮膚温度、および/または(i i i) 発汗。好ましい実施形態において、これらの3つの生理的パラメータの組み合わせは、より強固な低血糖の予測物を生じる。

10

【0068】

さらに、本発明の方法は、時系列予報アルゴリズムを使用する。この技術は、いくつかの以前の読み取りを使用して、近い未来におけるグルコースレベルを十分正確に予測する。従って、この技術を使用して、初期低血糖を予測し得る。この時系列予報アルゴリズムは、共有に係る同時係属中のW O 9 9 / 5 8 9 7 3 (1 9 9 9 年 1 1 月 1 8 日 公開) に記載される。この方法に基づく予測は、上記の方法に基づく予測と組み合わせられる。

【0069】

従って、本発明の1つの局面は、以下のように要約され得る。低血糖事象の予測を導く一連の条件文が確立される。このような条件文は、いくつかのプロセスに基づき得る。例えば、第1のプロセス(例えば、低血糖事象の予測)は、現在の血中グルコース値に基づく情報に関し、そして/または第2のプロセス(例えば、低血糖事象の予測)は、温度に基づく予測に関し、そして/または第3のプロセス(例えば、低血糖事象の予測)は、皮膚伝導率に基づく予測に関した。低血糖事象は、これらのプロセスのいずれかもしくは全てによって(またはこれらのプロセスの全てを組み合わせた1つのプロセスによって)予測され得る。次いでこの情報は、例えば、第4のプロセス(例えば時系列アルゴリズムによって予測された未来の値に基づく低血糖事象の予測)からの情報と組み合わせられる。次いで、これらのプロセスのいくつかまたは全てからの情報は、共に評価され得る。低血糖事象を予測するプロセスが多くなればなるほど、低血糖事象の予測はより正確になるようである。従って、これらのプロセスの予測を組み合わせることは、低血糖事象のより強固な予測を生じる。

20

30

【0070】

(2 . 2 例示的なグルコースモニタリングシステムの記述)

多くのグルコースモニタリングシステムが、本発明の実施において使用され得る。代表的に、標的システムにおける選択されたグルコースのレベルをモニタリングするために使用されるモニタリングシステムは、サンプリングデバイス(これはグルコースを含むサンプルを提供する)、および感知デバイス(これは、グルコース、またはサンプル中のグルコースの量もしくは濃度に関連する信号の、量または濃度を感知する)を含む。

【0071】

グルコースの量または濃度の頻繁な測定値を提供する例示的なグルコースモニタリングシステムは、G l u c o W a t c h バイオグラファースystemである。このシステムは、装着型の非侵襲性グルコースモニタリングシステムであり、20分毎に自動的にグルコースの読み取りを提供する。G l u c o W a t c h バイオグラファースystemは、いくつかの利点を有する。その利点とは、その非侵襲性および押し付けがましくない性質が、糖尿病を有するヒト(または動物)の間でのより頻繁なグルコース試験を奨励する、という事実を含むが、これだけに限定されない。頻繁に情報が提供される性質は、臨床的な関連性より大きい。G l u c o W a t c h バイオグラファースystemの前には、侵襲性手段(しばしば病院のケアを必要とする)を除いて、頻繁にグルコースを測定するための方法は存在しない(M a s t r o t o t a r o , J . J . および G r o s s , T . M . 「 C l i n i

40

50

cal Results from the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System」Proc. 31st Annual Oak Ridge Conference、1999年4月)。このGlucose Watch バイオグラファースystemは、自動的で、非侵襲的で、そして使い勝手のよい様式において、しばしば医師によって所望される、より頻繁なモニタリングを提供する。このシステムの自動的な性質はまた、使用者が寝ているか、またはさもない間であれば試験できない間ですえ、モニタリングを続けることを可能にする。

【0072】

Glucose Watch バイオグラファースystemは、以下を含む：(a) 非侵襲的にグルコースをサンプリングするための皮膚を介したグルコースのイオン泳動 (iontophoretic) 輸送、(b) グルコース濃度を測定するための電気化学的バイオセンサーおよび(c) グルコースの読み取りへと、生のバイオセンサーシグナルを変換し、その一方でデータポイントスクリーニングルーチンを通して、誤った結果に対しての防御を行う、インテリジェントデータ処理アルゴリズム。本システムのそれらの局面は、以下のように簡潔に記載され、そして上記の「定義」の節で参照された刊行物によって、より広範に記載される。

【0073】

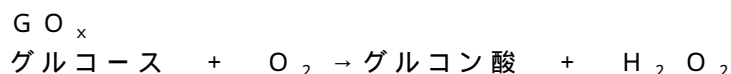
本システムの第1の局面は、グルコースのイオン泳動抽出である。多くの低分子は、受動的な手段または促進的な手段のいずれかによって皮膚を通して輸送される。化合物(例えば、ニコチン、エストラジオール、テストステロンなど)の受動輸送は、経皮的薬物送達(皮膚パッチ)の基礎である。ヒト皮膚を通じた輸送は、電場勾配の適用によって非常に増強され得る。輸送を増強するための低レベルの電流の使用は、総称して、イオン泳動として公知である。

【0074】

皮膚を通るイオン泳動輸送は、いずれの方向にも起こり得る(Glikfeld, P.ら Pharm. Res. 6, 988~990 (1989))。特に、低分子(例えば、グルコース、エタノール、およびテオフィリン)が、外部回収チャンバへ皮膚を通して容易に輸送されることが示されている。皮膚を通じた輸送は、イオン泳動薬物送達で使われる輸送とは逆方向であるので、この効果は、「逆イオン泳動」として記載される(米国特許第5,362,307号(1994年11月8日発行)；米国特許第5,279,543号(1994年1月18日発行)；米国特許第5,730,714号(1998年3月24日発行))。実際、グルコースは非荷電分子であるので、輸送は、電気浸透(electro-osmosis)を通して達成される。Glucose Watch バイオグラファースystemを使用した分析から得られた結果によって、抽出されたグルコースは血糖と相関することが示しめされた(Tamada, J. A.ら JAMA 282:1839~1844、1999)。

【0075】

本システムの第2の局面は、電気化学グルコースバイオセンサーの使用を含む。Glucose Watch バイオグラファースystemは、電気化学バイオセンサーアセンブリを使用して、皮膚を通して抽出されたグルコースを定量化する。2つのバイオセンサーが、Glucose Watch バイオグラファースystem中に存在する(図1)。各バイオセンサーは、酵素である、グルコースオキシダーゼ(GOx)および1組の電極を含むヒドロゲルパッドからなる。ヒドロゲルパッドの1つの表面は皮膚と接触し、一方、逆の表面はバイオセンサーおよびイオン泳動 (iontophoresis) 電極と接触する。このヒドロゲルパッドは、2つの機能を担う。イオン泳動の間、このパッドは、皮膚および抽出したグルコースのための収集リザーバとの電氣的接触の役割を果たす。このサイクルの感知部分の間、皮膚を通して抽出されたグルコースは、以下の反応を介してヒドロゲルパッド中のGO_xと反応する。：



10

20

30

40

50

次いで、この反応で生成された H_2O_2 は、このセンサーの白金/炭素作用電極において電流測定的に感知される。測定された一体化されたセンサーの電流は、 H_2O_2 濃度に比例し、そして最終的に抽出されたグルコースの量に比例する。このサイクルの抽出部分および感知部分は、連続して生じ、そしてこのサイクルは繰り返し、20分ごとのグルコース測定を与える。

【0076】

ユーザにとって便利なように、Glucowatch バイオグラファースystem を、手首、前腕、上腕、または体の他の部位に装着し得る小型化したデバイスとして開発した。Glucowatch バイオグラファースystem の耐久性構成要素は、バイオセンサーおよびイオン泳動、マイクロプロセッサ、データ記憶メモリ、およびLCDディスプレイについてのエレクトロニクスを含む。2組のバイオセンサーおよびイオン泳動電極は、このデバイス（例えば、消耗性の構成要素、AutoSensor）の皮膚側に装備される。Glucowatch バイオグラファースystem の AutoSensor の概略図を図1に示す。

10

【0077】

図1を参照すると、イオン泳動サンプリングシステム中の使用についてのAutoSensorの1つの実施形態を含む例示的な構成要素の分解図が提示されている。このAutoSensor 構成要素は2つのバイオセンサー/イオン泳動電極アセンブリ（104および106）を含み、これらの各々は、（それぞれ108および110に示すように）環状のイオン泳動電極を有する。この環状のイオン泳動電極は、バイオセンサー電極（112および114）を取り囲む。この電極アセンブリ（104および106）は、ポリマー基材116上にプリントされ、このポリマー基材116は、センサートレイ118中に維持される。収集リザーバセンブリ120は、電極アセンブリ上に配置され、ここでこの収集リザーバセンブリは、ゲル保持層126およびマスク層128によって保持されている2つのヒドロゲル挿入物（122および124）を含む。さらに剥離ライナーがこのアセンブリに含まれ得る（例えば、患者ライナー（patient liner）130、およびすき様折り畳みライナー（plow-fold liner）132）。1つの実施形態において、この電極アセンブリは、二モードの（bimodal）電極を含む。マスク層128（例えば、PCT公開番号WO 97/10356（1997年3月20日））ならびに米国特許第5,735,273号、同第5,827,183号、同第6,141,573号、および同第6,201,979号に記載されているような）が存在し得る。他のAutoSensorの実施形態はWO 99/58190（1999年11月18日に発行）に記載される。

20

30

【0078】

このマスク層および保持層は、好ましくは、感知される検体（例えば、グルコース）に対して実質的に不浸透性である物質からなる（例えば、米国特許第5,735,273号、および同第5,827,183号を参照のこと）。「実質的に不浸透性」とは、この物質が、検体輸送（例えば、拡散による）を減少させるか、または検体輸送を排除することを意味する。この物質は、低いレベルの検体輸送を可能にし得る。但し、この物質を通過する検体は、マスク層および保持層に結合して使用された感知電極において有意なエッジ効果を生じない。この層を形成するのに使用され得る物質の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ポリエステル、ポリエステル誘導体、他のポリエステル様物質、ポリウレタン、ポリウレタン誘導体および他のポリウレタン様物質。

40

【0079】

図1の分解図に示された構成要素は自動サンプリングシステムに使用される。この自動サンプリングシステムは、（例えば、PCT公開番号WO 96/00110（1996年1月4日発行）において記載されるように）通常の腕時計が装着されるように配置される。この腕時計ハウジングは、自動サンプリングシステムを操作するための適切なエレクトロニクス（例えば、1つ以上のマイクロプロセッサ、メモリ、ディスプレイおよび他の構成要素）および電源をさらに備え得る。この1つ以上のマイクロプロセッサは、様々な機

50

能を制御し得る。この機能としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：サンプリングデバイスの制御、感知デバイスの制御、測定サイクルの局面（例えば、サンプリングおよび感知のタイミングならびに電極間の極性の変更）の制御、接続性の制御、計算方法の制御、データ操作の異なった局面（例えば、収集、記録、再生、比較、および報告）の制御など。

【0080】

本システムの第3の局面は、生のバイオセンサーシグナルをグルコース読み取りへと変換するインテリジェントデータ処理アルゴリズムであり、これは一方で、データポイントスクリーニングルーチンを通して、誤った結果に対する防御を行う。バイオセンサーから得られた生の電流データは、等価な血糖値へと変換されなければならない。このデータ変換を実行するための式がこれまで開発され、最適化され、そして膨大なデータセットに基づいて確認された。これらのデータセットは、GlucoseWatchバイオグラファースおよび糖尿病の被験体においての臨床試験による参照血糖読み取りからなる（例えば、WO 018289A1（2000年4月6日）を参照のこと）。このデータ変換アルゴリズムは、GlucoseWatchバイオグラファースシステム中の専用のマイクロプロセッサの中にプログラムされる。このソフトウェアは、客観的で、先験的な（*a priori*）基準（例えば、特定の閾値を超えるノイズを含むデータ）に対して適合しない偽のデータポイントを排除するための選別を含む。例示的なシグナル処理の応用例としては、以下に教示されるものが挙げられるが、これらに限定されない：米国特許第6,144,869号、同第6,233,471号、同第6,180,416号。

10

20

【0081】

この2つのグルコースバイオセンサーに加え、GlucoseWatchバイオグラファースシステムはまた、温度センサーおよび皮膚伝導性センサーを備える。前者からの入力を使用して、熱力学的暴走（*large thermal excursions*）の間に得られたデータポイントを排除する。この皮膚伝導性入力を使用して、被験体が過度に発汗したときに得たデータを排除する。なぜならば、汗が、抽出されたサンプルに対して得られた値を混乱させるグルコースを含むからである。従って、これらの様々な選別は、誤ったグルコース情報を提供するデータポイントを拒否する。従って、残りのデータポイントは臨床用途に対して適切である。

【0082】

GlucoseWatchバイオグラファースシステムを、適当な位置（代表的には、リストバンドを用いて代表的には腕）に固定されたプラスチックケースの中にハウジングする。単一のAAA電源を、さらなるバックアップ電源を有する1次電源として使用した。GlucoseWatchバイオグラファース回路構成は、マイクロプロセッサならびにイオン泳動機能およびバイオセンサー機能の両方を実行する回路を含むカスタムのアプリケーション特異的集積回路（*application specific integrated circuit*；ASIC）チップを含む。4000までのグルコース読み取りを記憶するのに十分なメモリが存在する。この4000までのグルコース読み取りは、毎日の使用する状態で約3ヶ月分であるデータを表す。GlucoseWatchバイオグラファースシステムの表面上に有る、LCDディスプレイおよび4つの押しボタンは、これのユーザーインターフェイスを構成し、そしてユーザがモニター機能を制御し、そしてカスタマイズし、そしてクロックタイムおよび日付、グルコース読み取り、ならびにGlucoseWatchバイオグラファース操作状態を表示することを可能にする。データはまた、シリアルインターフェイスアダプターを介してPCにダウンロードし得る。

30

40

【0083】

ソフトウェアコントロールに含まれるのは、ユーザが高グルコース警告レベルおよび低グルコース警告レベルを選択する能力である。GlucoseWatchバイオグラファースシステムが、これらの警告レベルから逸脱した血糖値を測定した場合に、アラームが鳴り、ユーザに状況を知らせる。

【0084】

50

Gluc oWat ch バイオグラファースステムの使い捨て部分は、Aut oSens or であり、これは、2 セットのバイオセンサーおよびイオン泳動電極ならびにマスク層によって前整列配置でハウジング固定された対応するヒドロゲルディスクを備える。Aut oSens or は、Gluc oWat ch バイオグラファースステムの皮膚側へとすばやく動き、2 つの部分間で必要な電氣的接続をもたらす。

【0085】

Gluc oWat ch バイオグラファースステムはまた、皮膚温度を測定するためのサーミスタを備え、そして皮膚伝導性、発汗の度合いを測定するために皮膚表面上に置かれている1組の伝導性プローブを備える。上記のように、温度および汗のデータを本発明のデバイスで使用し、読取り期間内の大きな温度変化または発汗によってバイオセンサーデータが影響を受けないことを確認する。

10

【0086】

システムモニターする別の実施形態において、このサンプリング/感知メカニズムおよびユーザインターフェイスを別個の構成要素上に見出し得る（例えば、WO 00/47109、2000年8月17日発行）。従って、モニターシステムは、少なくとも2つの構成要素を備え得る。これらの構成要素中で、第1の構成要素は、検体（例えば、グルコース）を抽出し、そして感知するのに使用される、サンプリングメカニズムおよび感知メカニズムを含む。そして検体データを第1の構成要素から受け取る第2の構成要素は、検体データについてデータ処理を実施して検体濃度を決定し、次いで、検体濃度データを表示する。代表的には、マイクロプロセッサ機能（例えば、サンプリングデバイスの制御、感知デバイスの制御、測定サイクルの局面の制御、計算方法の制御、データ操作もしくは記録の異なった局面の制御など）が両方の構成要素において見出される。あるいは、マイクロプロセッシング構成要素は、1つまたは他の少なくとも2つの構成要素の中に位置付けられ得る。モニターシステムの第2の構成要素は、多くの形態を想定し得る。この形態としては、以下を含むが、これらに限定されない：腕時計、クレジットカード形状デバイス（例えば、米国特許第5,892,661号に記載されたような、マイクロプロセッサ内蔵の「スマートカード」または「ユニバーサルカード（universal card）」）、ポケットベル様デバイス、携帯電話様デバイスまたはユーザと視覚的、聴覚的もしくは運動感覚的に情報を通信する他のこのようなデバイス。

20

【0087】

さらに、さらなる構成要素を、このシステムに付加し得る（例えば、検体値のディスプレイまたは検体濃度に関連するアラームを備える第3の構成要素を、使用し得る）。特定の実施形態において、送達ユニットは、本システム中に含まれる。例示的な送達ユニットは、インスリン送達ユニットである。インスリン送達単位（移植可能および外部の両方）は、当該分野で公知であり、そして、例えば、米国特許第5,995,860；同第5,112,614号および同第5,062,841号に記載されている。好ましくは、本発明の構成要素として含まれる場合に、この送達ユニットは抽出メカニズムおよび/または感知メカニズムと通信状態（例えば、ワイヤ様通信またはワイヤレス通信）にあり、その結果、感知メカニズムは、インシュリンポンプを制御し得、そして被験体への適切な量のインシュリンの送達を制御し得る。

30

40

【0088】

第1の構成要素（例えば、バイオセンサー機能およびイオン泳動機能を含む）を、第2の構成要素（例えば、幾つかのマイクロプロセッサ機能およびディスプレイ機能を含む）から分離することの利点としては、ユーザに対するより大きな、柔軟性、自由裁量性、プライバシーおよび簡便性が挙げられる。小さくそして軽い測定単位を持つことによって、より広範な体の部分におけるこのシステムの2つの構成要素の配置が可能になる。例えば、第1の構成要素を、腹部または上腕上に配置し得る。このより広い範囲の配置の選択肢によって、最適な抽出部位の選択（例えば、四肢よりはむしろ胴）およびより大きな温度安定性（衣服による断熱効果）を通して精度の改善し得る。従って、回収アセンブリおよび感知アセンブリをより広い範囲の体の部分において配置し得る。同様に、より小さくかつ

50

より目立たない、マイクロプロセッサおよびディスプレイユニット（第2の構成要素）は、便利で別個であるシステムを提供し、このシステムによって検体をモニターする。このバイオセンサーの読み取りおよび制御シグナルは、小さな腕時計、ポケットベル、またはクレジットカード大のデバイスを形づくる、回収および感知アセンブリとディスプレイユニットの間で、ワイヤ様技術またはワイヤレス技術を介して中継される。このシステムはまた、夜間の使用の間の警告メッセージまたはシグナルを、例えば、モニターされている被験体から離れた場所へ中継する能力を提供する。

【0089】

1つの実施形態において、本デバイスの2つの構成要素は、ワイヤ通信またはケーブル様通信を介して有効な通信状態にあり得る。構成要素間の有効な通信は、ワイヤレスリンクであり得る（すなわち、「仮想ケーブル」（例えば、遠隔測定リンク）により与えられる）。このワイヤレスリンクは、2つの構成要素間で単指向性または双方向性であり得る。2つを超える構成要素である場合、リンクは、ワイヤ様とワイヤレスとの組み合わせであり得る）。

10

【0090】

（2.3 グルコースレベルのモニタリング）

グルコースレベルをモニターするときのGluc oWat chバイオグラファースステムの有用性を評価するために、90人を超える糖尿病を有する被験体を、合衆国中の3つの医療施設で登録した。被験体は、Gluc oWat chバイオグラファースステムを、臨床環境にある間、手首に15時間装着した。被験体は、断食した状態で診療所を朝早くに訪れた。Gluc oWat chバイオグラファースステムを適用し、そして175分間の「ウォームアップ」手順を開始した。ウォームアップ期間の終りに、被験体は、指一本を穿刺する（single finger-stick）血糖測定を行った。この測定を使用して、Gluc oWat chバイオグラファース読み取りを校正した。この時点以降、Gluc oWat chバイオグラファースシステムによって、本研究の残りの間、1時間毎の測定を行った。全てのデータを、内部に（すなわち、バイオグラファースのメモリの中に）記憶した。さらに、2つの標準的血液測定値を、各時間の0分目および40分目において得た。従って、各被験体から得られた、36もの多くのGluc oWat chバイオグラファースデータポイントおよび24もの多くの一致した血液データポイントが存在した。

20

【0091】

次いで、Gluc oWat chバイオグラファース読み取りおよび血液データを、アルゴリズム開発およびそれに続くデータ解析のためにコンピュータへ移す。このデータを、2つのグループに無作為に分けた。このデータセットの一部からのデータ（46のGluc oWat chバイオグラファースシステム）を使用して、アルゴリズム（Mix tures of Ex per tsアルゴリズム、例えば、WO 018289A1（2000年4月6日発行）参照のこと）を「訓練（train）」し、すなわち、Gluc oWat chバイオグラファースシステム予測グルコース値と血糖値との間の誤差を最小化するのに必要な最適な関数形式およびパラメータセットを決定した。次いで、最適化したアルゴリズムを、使用して、全てのその後のデータについてGluc oWat chバイオグラファースシステム値を予測した。この「サンプルからの（「out of sample」）」予測技術は、バイアスを減少させ、そしてアルゴリズムの普遍的な性質を実証した。1つの個体から得られるデータは図2に示した。

30

40

【0092】

「サンプルからの」試験グループにおける109のGluc oWat chバイオグラファースシステムについての解析結果によって、血糖と比較して抽出されたグルコースには約15分間の時間的遅延があることが示された。対にしたGluc oWat chバイオグラファース測定 - 血液測定データを使用することによって、平均の相関係数0.88を得、そして97%の結果は、Clarke Error Grid Analysis（Clarke, W.L.ら Diabetes Care 10:622~628（1987））の臨床的に受容可能な領域にあった。さらに、この平均絶対誤差は、15.6%であった

50

。データの8%未満を、「温度」データ、「発汗」データおよび「ノイズ」データの全体的な選別によって取り除いた。これらおよび他の統計解析によって、Glucowatchバイオグラファースystemが、広い範囲の値（これらの研究における40~400mg/dL）にまたがる市販の血液モニターデバイスに匹敵することが示唆された。

【0093】

上記で引用された臨床的結果によって、Glucowatchバイオグラファースystemは、糖尿病を有するヒト被験体中のグルコースを追跡することが明確に実証される。

【0094】

（2.4 低血糖症の徴候としての温度および発汗）

皮膚温度および皮膚伝導性と低血糖の血糖レベルとの間の相関についての予備試験を、1つの臨床試験から得られたデータに基づいて実施した。Glucowatchバイオグラファースystemからの温度データおよび発汗データを、121人の糖尿病被験体における総数213のGlucowatchバイオグラファースystemの適用に対して分析した。このデータセットは、5346のGlucowatchバイオグラファースystem測定サイクルについて温度、発汗の度合いおよび参照血糖値からなる。この試験について、被験体を臨床環境で試験したが、家庭環境をシミュレートする一般的な自由は許可された。

【0095】

皮膚温度および発汗と低血糖症との間の相関が存在するか否かを決定するために、 $< 40 \text{ mg/dL} \sim 240 \text{ mg/dL}$ である参照血糖範囲内の区分け(bin)の中へデータを分類した。各区分け中の各測定サイクルについての最低皮膚温度を平均化し、そして図3にプロットした。図に提示された結果から見出せるように、Glucowatchバイオグラファースystemにより測定された皮膚温度は、参照血糖が 120 mg/dL より低い場合に平均より低く、そして血糖が最も低糖である範囲にある場合に最も低かった。この予備的な結果によって、より低い皮膚温度と低糖である血糖レベルとの間の相関を示された。

【0096】

従って、本発明の1つの局面において、低血糖事象の予測に使用され得る1つのパラメータは、平均未満の皮膚温度である。理想的には、平均皮膚温度は、長期間（例えば、数日間、数週間、または数ヶ月）にまたがる皮膚温度読取りデータセットの収集によって各被験体について決定され得る。付随する標準偏差および/または平均変化は、皮膚温度読取りデータセットに適用される標準的な統計方法を用いて、平均皮膚温度と関連し得る。この平均温度はまた、例えば、真昼期間および睡眠時間期間に関連する、正常な皮膚温度変化を説明するために、1日の時間、例えば、1~8時間の区切り（この範囲にある全ての時間値（例えば、2.5時間）を含む）で分解された1日と関連し得る。このような関連は、標準的な統計操作（例えば、分散の傾向分析または多変量解析）を使用して確立され得る。さらに、一連の皮膚温度読取りに基づき、傾向分析または本明細書中に記載のTSES式を使用して、未来の時点における皮膚温度読取りを予測または外挿し得る。本発明の1つの局面において、この皮膚温度読取りパラメータは、被験体について平均の体温未満の場合、可能性のある低血糖事象の指標である。上述のように、標準偏差（および/または分散）は、参照範囲を提供するための被験体の平均体温と関連し得る。被験体の体温が、（統計的变化（例えば、標準偏差）を考慮に入れて）このような参照範囲未満にある場合、それは、可能性のある低血糖事象の指標である。例えば、図3で提示された累積データについて、このような参照範囲は 31 ± 0.05 （またより一般的に述べると、被験体の平均体温 $\pm$ 平均体温に関する標準偏差または分散）であり得る。信頼区間はまた、このような範囲を確立するために使用され得る。

【0097】

同様に、体温を低下させる傾向が（例えば、回帰分析または他の傾向分析を使用して）感知する場合、このような体温を低下する傾向は、低血糖事象の指標として使用され得る。

【0098】

別の局面においても、体温のゆらぎを、低血糖事象の指標として使用し得る：例えば、こ

のようなゆらぎは、参照範囲と比較して決定され得る。

【0099】

G l u c o W a t c h バイオグラファースystem上の皮膚伝導性センサーからのデータを同様の様式でプロットした。G l u c o W a t c h バイオグラファース皮膚伝導性測定を、0 ~ 10の任意のスケールへと変換した。データ統合スクリーニング目的のために、1を超える皮膚伝導性読み取りを発汗が生じた指標と考えた。図4は、各参照血糖範囲内のすべての測定サイクルに対する平均皮膚伝導性読み取りを示す。この傾向は、正常血糖範囲および高血糖範囲にわたって比較的平坦であって、この最も高い平均は低血糖領域にある、「 $< 40 \text{ mg/dL}$ 」の範囲、「 $40 - 59 \text{ mg/dL}$ 」の範囲、および「 $60 - 79 \text{ mg/dL}$ 」の範囲に存在した。このことは低血糖領域における発汗より高い発汗の程度を示す。

10

【0100】

図4に示されるデータは、1より大きい（それゆえ、推測的に決定された発汗閾値を超える）皮膚伝導性読み取りを有する読み取りの全ての割合をとることおよび同じ参照血糖範囲（図5を参照のこと）を参照してこれらをプロットすることによって、異なった様式で提示される。図5で提示されたこのデータは、 60 mg/dL 未満である低血糖領域におけるポジティブ発汗指標の百分率において顕著な増加を示した。

【0101】

従って、本発明の1つの局面において、低血糖事象を予測するために使用され得る1つのパラメータが、平均を超えるか、またはそれ未満である発汗センサー読み取り（すなわち、皮膚コンダクタンス）である。本発明の1つの実施形態において、予め決定された発汗閾値（または範囲）を超える皮膚コンダクタンスは、低血糖事象の予測するものである。（例えば、図4および図5中の参照データを参照のこと）。理想的には、平均皮膚コンダクタンス読み取りは、長期間（例えば、数日間、数週間、または数ヶ月間）にわたって皮膚コンダクタンス読み取りデータセットを収集することによって各被験体について決定される。付随する標準偏差および/または平均変化は、皮膚コンダクタンス読み取りデータセットに適用される標準的な統計方法を用いて、平均皮膚コンダクタンスと関連し得る。この平均皮膚コンダクタンスはまた、例えば、真昼期間および睡眠時間期間に関連する、通常の皮膚コンダクタンス変化を説明するために、1日の時間、例えば、1 ~ 8時間区切り（この範囲にある全ての時間値（例えば、2 . 5時間）を含む）で分解された1日と関連し得る。このような関連は、標準的な統計操作（例えば、分散の傾向分析または多変量解析）を使用して確立され得る。さらに、一連の皮膚コンダクタンス読み取りに基づき、傾向分析または本明細書中に記載のT S E S式を使用して、未来の時点における皮膚コンダクタンス読み取りを予測また外挿し得る。本発明の1つの局面において、この皮膚コンダクタンス読み取りパラメータは、被験体について平均皮膚コンダクタンスを超えるかまたはそれ未満である場合、可能性のある低血糖事象の指標である。上述のように、標準偏差（および/または分散）は、被験体の平均皮膚コンダクタンスと関連して参照範囲を提供し得る。被験体の皮膚コンダクタンスが、（統計的变化（例えば、標準偏差）考慮に入れて）このような参照範囲の外側にある場合、それは、可能性のある低血糖事象の指標である。例えば、図4で提示された累積データについて、このような参照範囲は $0 . 15 \pm 0 . 025$ 平均汗センサー読み取りの皮膚コンダクタンス読み取りであり得る（またより一般的に述べると、被験体の平均皮膚コンダクタンス $\pm$ 平均皮膚コンダクタンスに関する標準偏差または分散）。信頼区間はまた、このような範囲を確立するために使用され得る。

20

30

40

【0102】

同様に、皮膚コンダクタンスを上昇または低下させる傾向が（例えば、回帰分析または他の傾向分析を使用して）感知する場合、このような皮膚コンダクタンスを上昇または低下する傾向は、低血糖事象の指標として使用され得る。

【0103】

別の局面においても、皮膚コンダクタンスのゆらぎを、低血糖事象の指標として使用し得る：例えば、このようなゆらぎは、参照範囲と比較して決定され得る。

50

【 0 1 0 4 】

体温（または体温の傾向）および／または皮膚伝導性（または皮膚伝導性の傾向）は、共にまたは単独で、低血糖事象の予測のために有用なパラメータとして使用され得る。代表的に、このようなパラメータの使用は、以下に記載される時系列予測（time series forecasting）方法と組み合わせられる。

【 0 1 0 5 】

選択されたパラメータの閾値（値の範囲）は、低血糖事象の予測において用いられ得る。このような閾値は、例えば、被験体のグルコース値、体温、および皮膚伝導性の記録の再検討および分析に基づき確立され得る。統計学的なプログラムが用いられて、既知の低血糖事象（これは頻繁なグルコース、温度、および皮膚伝導性の読み取りを提供し得るグルコースモニタリングデバイスを用いて作成される被験体の記録から得られる）と選択されたパラメータとの間の相関関係を提供する。このような統計学的なプログラムは当該分野で公知であり、例えば、決定樹およびROC分析が挙げられる（以下を参照のこと）。

【 0 1 0 6 】

（ 2 . 5 時系列予測 ）

時系列予測（過去の観察からの変数の未来の値の予測）は、データ系列の推定のために用いられる手順である。時系列予測に用いられ得る多くの方法が存在し、以下の方法が挙げられるがこれらに限定されない：直線回帰または多項式回帰の推定、自己回帰移動平均、および指数平滑法。

【 0 1 0 7 】

時系列予測のための方法（テイラー級数指数平滑法（Taylor Series Exponential Smoothing）（TSES）と呼ばれる）が開発され、そして共有に係る、同時係属中のWO99/58973（1999年11月18日公開）に開示された。1つの実施形態において、この方法は、次のデータポイントの値を予測するために、過去の60分間からのデータポイント、ならびに関係する一時導関数値および二次導関数値を使用した。指数平滑の方法は、現時点 n 、ならびに2つの過去の時点 $n-1$ および $n-2$ での変数の関数として、時間 $n+1$ での予測される変数 y の値を算出した。代表的に等間隔の時点の場合に用いられる等式を、以下の等式（1）に示す。

$$y_{n+1} = \beta y_n + \beta(1-\beta)y_{n-1} + \beta(1-\beta)^2 y_{n-2} \quad (1)$$

この等式において、 β は、実験データ（代表的には0と1との間である）から獲得される経験的なパラメータである。

【 0 1 0 8 】

等式（1）に対する改善は以下のようなものである：第1に、等式1と等式（2）に示すテイラー級数展開との間の相似性が存在する。

【 0 1 0 9 】

【 数 7 】

$$f(x) = f(a) + f'(a)(x-a) + \frac{f''(a)(x-a)^2}{2!} + \dots + \frac{f^{(n-1)}(a)(x-a)^{(n-1)}}{(n-1)!} \quad (2)$$

従って、変数 y_{n-1} を y'_n （時間に関する y_n での一次導関数）により置換し、そして y_{n-2} を

【 0 1 1 0 】

【 数 8 】

$$\frac{y''_n}{2}$$

（時間に関する y_n での二次導関数）により置換し、等式（3）を得た。

【 0 1 1 1 】

【 数 9 】

10

20

30

40

50

$$y_{n+1} = \beta y_n + \beta(1-\beta)y'_n + \frac{\beta(1-\beta)^2}{2} y''_n \quad (3)$$

ここで、この導関数は以下の2つの等式により算出され：

【 0 1 1 2 】

【 数 1 0 】

$$y'_n = \frac{y_n - y_{n-1}}{\Delta t} \quad (4)$$

10

$$y''_n = \frac{y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}}{\Delta t} \quad (5)$$

そして Δt は等間隔の時間間隔である。

【 0 1 1 3 】

等式(3)とテイラー級数と等式(2)との間の相似は、等式(3)の右手側を β で除することによりさらに改善されて、等式(6)を与え得る(ここで、定義 $\alpha = 1 - \beta$ が用いられる)。

【 0 1 1 4 】

【 数 1 1 】

20

$$y_{n+1} = y_n + \alpha y'_n + \frac{\alpha^2}{2} y''_n \quad (6)$$

等式(4)および等式(5)を等式(6)に置き換えることは、以下のようなテイラー級数指数平滑法(TSES)等式の最終的な式を与える。

【 0 1 1 5 】

【 数 1 2 】

30

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

TSES等式は、本質的に、最初の2つの項のテイラー級数を用いる指数平滑された移動平均テイラー級数展開である。この技術は、少なくとも1つの測定サイクル前でのグルコースレベルを予測するためのGlucose Watchバイオグラファーステムにより生成された測定と共に働くために適合され得る(WO 99/58973、1999年11月18日公開)。

【 0 1 1 6 】

40

(2.6 低血糖事象の改善された予測)

本発明は、低血糖症を予測する改善された能力に関する方法を包含し、この方法は二重のアプローチを含む。第1に、付加的な生理学的データ(すなわち、皮膚温度および皮膚伝導性)が、高頻度のグルコース値の読み取り(例えば、Glucose Watchバイオグラファーステムを用いて獲得される)と組み合わせて用いられ、任意の変数を単独で用いることにより達成され得るよりも強力な予測アルゴリズムを生成する。第2に、時系列予測技術が、高頻度のグルコース測定(例えば、Glucose Watchバイオグラファーステムを用いて獲得される)を含むデータストリームと組み合わせて用いられ、さらにグルコースレベルを予測し、そして初期の低血糖事象の早期の警告を提供する。これら2つの異なるアプローチの相乗効果は、低血糖事象を予測するための改善された能力を提

50

供する。

【0117】

(2.7 低血糖症予測アルゴリズムへの発汗および温度測定を組み込み)

およそ16,000対のGlucowatchバイオグラファータータおよびおよそ450人の糖尿病患者の参照血糖値から構成されるデータセットを、本発明を補助して作成した。広範な人口統計学的背景と共に1型糖尿病および2型糖尿病の両方をこのデータセットに示す。このデータセットは、低血糖症予測アルゴリズムへの皮膚温度および伝導性の読み取りの組み込みを開発し、そして洗練するための試験土台として用いられ得る。このデータセットは、低血糖症予測アルゴリズムが無作為なデータのサブセット上で訓練され、そして別個の「サンプル以外(out of sample)」のサブセットにおいて試験されることを可能にするのに十分大きい。この生のデータのセットを用いることで、Glucowatchバイオグラファータータシステムの出力が、このデバイス操作を完全に模倣するエミュレータプログラムを用いて生成され得る。皮膚温度および伝導性の読み取りを、エミュレータにおいて低血糖症警告機能に組み込み、そしてシミュレートされた結果(グルコース読み取り、低血糖症警告音の発生など)を記録し、そして予測の有効性を評価する。

10

【0118】

多くの異なる機能を、皮膚温度、皮膚伝導性、およびグルコースデータを用いて低血糖症を正確に予測する能力について評価する。図3~5に示される予備データおよび上記の予備データは、これらの機能の中の最も単純な機能(すなわち、各Glucowatchバイオグラファータータ測定サイクルでの別個のデータポイントの使用)を表わす。より複雑なアルゴリズムは、例えば、移動平均基準値(sliding average baseline value)からの種々の温度および伝導性パラメータ、これらのパラメータにおける傾向のモニタリング、またはより複雑な神経ネットワークアプローチを用い得る。

20

【0119】

本発明の実施において有用な多くの適切な推定技術は、当該分野で公知である。これらの技術を用いて、相関因子(例えば、定数)を提供し得、次いでこれらの相関因子は、低血糖事象を示す測定値を獲得するために数学的変換において用いられる。特定の実施形態において、低血糖症推定アルゴリズムは、数学、統計学、および/またはパターン認識技術を、例えば、神経ネットワーク、遺伝子アルゴリズムシグナルプロセッシング、直線回帰、多重線形回帰、統計学的(試験)測定の主成分分析、決定樹、またはそれらの組み合わせを用いる化学分析におけるシグナルプロセッシングの問題に適用し得る。本発明の実施に用いられる特定の神経ネットワークアルゴリズムの構造は広範に変化し得るが;しかし、このネットワークは、例えば、入力レイヤー、1つ以上の隠れレイヤー、および1つの出力レイヤーを含み得る。このようなネットワークは、試験データセットで訓練され、次いで集団に適用され得る。本明細書を読んだ当業者が思い浮かべる多くの適切なネットワーク型、伝達関数、訓練基準、試験および適用方法が存在する。このような評価方法の1つは、専門的アルゴリズムの混合(Mixture of Experts algorithm)(例えば、WO018289A1(2000年4月6日公開);米国特許第6,180,416号(2001年1月30日発行)を参照のこと)。専門的アルゴリズムの混合において、皮膚伝導性および/または体温は、血糖のより正確な予測、特に潜在的な低血糖事象のより正確な予測を提供するためのパラメータとして含まれ得る。

30

40

【0120】

提案される低血糖症警告機能の有効性を評価するための1つの方法は、低血糖症警告機能が低血糖症の存在または非存在を正確に予測するか否かを決定するために、対になったGlucowatchバイオグラファータータ参照血液点の各セットを試験する。偽陽性(低血糖症が存在しない場合の低血糖症の予測)または偽陰性(低血糖症が存在した場合の低血糖症の見落とし)の数を表にし、そして警告機能の感度および特異性を算出するために使用する。

50

【0121】

第2の分析は、各低血糖症の発症が、Gluc o Wat ch バイオグラファースステムの連続的なデータストリームにおけるいくつかの読み取りにより予測され得ることに関する。このような分析について、Gluc o Wat ch バイオグラファースステムの低血糖症警告機能により予測される（および予測されない）低血糖症現象の数を表にし、そして低血糖症警告機能の予測値を算出するために使用する。このようなアプローチを用いて、低血糖症警告機能は既存のデータセットに最適化され、次いで糖尿病患者に対する臨床試験において試験される。

【0122】

従って、グルコースレベル予測アルゴリズムへの発汗プローブおよび温度プローブからのデータの取り込みは、既存の臨床データベースを用いて試験される。アルゴリズムパラメータの最適化は、グルコースの読み取りにおける誤差を最小化し、そして低血糖警告機能の正確性を最大化するために実施される。

10

【0123】

(2.8 時系列予測アルゴリズム)

Gluc o Wat ch バイオグラファースシステムが高頻度の基準でグルコースデータを獲得する能力は、以前は患者または臨床医に利用不可能だった大きなデータベースを作成する。上述の時系列予測アルゴリズムは、未来の読み取りを「予測」するために、一連の狭い間隔のグルコース読み取りを使用する。このアルゴリズムは、初期の低血糖症現象（糖尿病の最も深刻な急性の合併症）の早期の警告を提供する。

20

【0124】

順応性のある神経ネットワーク技術は、時間予測概念と組み合わせられて、個々の患者の生理状態にカスタマイズされたシステムを提供し得る。このプロセスは、十分な数の対になったモニターおよび所定の患者由来の参照血糖値を用いて神経ネットワークを訓練する工程を包含する。この方法において、神経ネットワークは、個々の血糖変化のパターンを「学習」する。このアプローチは、低血糖事象の予測における誤差を減少させる。

【0125】

予測アルゴリズムの最適化を、皮膚温度 - 伝導性データを調査するために、本質的には上述のような「データ模倣」アプローチを用いて実行する。この時系列予測アルゴリズムを訓練し、そしてGluc o Wat ch バイオグラファースシステム値、および臨床試験の間に獲得されかつ上述の対応する血糖グルコース参照値のデータセットに対して試験する。正確な種々の統計学的測定を用いて、異なる統計（平均誤差、平均相対誤差、平均絶対誤差）、RMS誤差、およびClarke Error Grid Analysisを含む予測アルゴリズムを評価および最適化する。次いで、この最適化された予測アルゴリズムは、本質的に以下のように臨床試験において先を見越して試験される。

30

【0126】

初期臨床試験は、改変されたGluc o Wat ch バイオグラファースシステムが適切に機能することを確認するために、非糖尿病の志願者で実施される。このような試験はまた、低血糖症警告機能の能力の早期の評価を提供する。臨床プロトコルは、本質的に以下のように実施される。歴史的に、100gの経口グルコース耐性試験（OGTT）は、糖尿病を有する被験体集団におけるデバイスの性能を予測した。さらにOGTTに続いて、グルコースピークの後に、非糖尿病被験体は、内因性のインシュリン産生から50～70mg/dL程度に低い血糖レベルを達成し、それによって、低血糖症の予測を試験するためのデータを提供し得る。さらに、1人の被験体は複数のGluc o Wat ch バイオグラファースシステムを装着し得るので、有意なデータが、10人の被験体程度に少ない人数で獲得され得る。

40

【0127】

非糖尿病被験体での試験に続いて、改善された低血糖症警告機能を備える改変されたGluc o Wat ch バイオグラファースシステムは、糖尿病を有する被験体に対して試験される。代表的には、少なくとも5日間の連続的な日数にわたる最小20人の被験体からの

50

結果を用いて、このアルゴリズムを開発および最適化するのに十分なデータを作成する。これらの臨床試験に關与する被験体の人口統計学的プロフィールは多様である。なぜならば、可能な限り広範な人口統計学的サンプルに対する性能を調査することが有益であるからである。これらの試験は代表的に、相対的に等しい数の1型および2型の両方を有する被験体を研究する。男性および女性被験体は、ほぼ同様に示される。被験体集団は広範な年齢にわたる。代表的な大きな臨床試験の民族的背景を、例として以下の表1に示す。ここで、120人の被験体が女性であり、111人が男性であった。代表的に、この試験集団は18歳以上の被験体を含む。

【0128】

【表1】

10

表1

アメリカ、インド、またはアラスカのネイティブ	アジアまたは太平洋の島民	ヒスパニック起源ではない黒人	ヒスパニック	ヒスパニック起源ではない白人	その他または不明	合計
1	1	24	36	166	3	231

この研究日数の一般的な設計は、以下の通りである。被験体は、午前中に診療所に到着し、その前の真夜中から絶食させ、そしてその朝のインシュリン注射を受けさせない。2つのGlucose Watch バイオグラファースystemを被験体の腕に適用し、時計時間に合わせ、そして開始する。この研究の過程にわたり（およそ15時間）、毛細血サンプルを1時間毎に2度獲得し、そしてGlucose Watch バイオグラファースの測定と比較するために参照方法を用いて測定する。測定期間の過程の間、インシュリン投薬は研究者により調節され、穏やかな低血糖症および高血糖症のグルコースレベルを達成する。標的の血糖範囲は40～450mg/dLである。15時間の研究の終わりに、Glucose Watch バイオグラファースsystemは研究者により取り除かれる。

20

【0129】

各患者から収集されるデータは、人口統計学的情報、医学的スクリーニングデータ、参照血糖測定、およびGlucose Watch バイオグラファースsystem測定から構成される。これらのデータを、低血糖症予測アルゴリズムを評価する目的のために用いる。

【0130】

30

従って、このモデルにおいて用いられるべき最適な時系列アルゴリズムモデルおよび変数を、臨床的Glucose Watch バイオグラファースsystemデータの大きなデータベースに対して「訓練」および試験することにより決定する。このアルゴリズムは、グルコースの読み取りにおける誤差を最小化し、そして低血糖警告機能の正確性を最大化するように最適化される。この最適化された時系列予測モデルは、例えば、上記のような予測アルゴリズムに基づく発汗プローブおよび温度プローブを用いて、低血糖症現象の1つ以上の予測と組み合わせられる。本明細書中に記載される低血糖症予測アプローチは、時系列予測アプローチと組み合わせ、高頻度サンプリンググルコースモニタリングデバイス（例えば、Glucose Watch バイオグラファースsystem）により作成されるデータストリーム（例えば、高頻度に獲得されるグルコース値、皮膚伝導性、または温度の読み取り）から獲得される情報を利用して、初期の低血糖症現象を予測し、そして使用者を警告する。

40

【0131】

1つ以上のマイクロプロセッサを用いて、サンプリングデバイス、検出デバイス、および予測アルゴリズムの機能を協調し得る。このようなマイクロプロセッサは一般的に、一連のプログラムシーケンスを用いてサンプリングデバイスの操作を制御する。このプログラムシーケンスは、マイクロプロセッサの読み出し専用メモリー（ROM）に保存され得る。組込まれたソフトウェア（ファームウェア）は、測定および表示操作の起動、分析物の読み取りの較正、高い分析物値および低い分析物値の警告の設定および表示、時間およびデータ機能の表示および設定、警告時間、ならびに保存された読み取りの表示を制

50

御する。センサ電極から獲得されるセンサシグナルは、組込まれたソフトウェアに保存されている1つ以上のシグナル処理機能またはアルゴリズムにより保存および表示前に処理され得る。マイクロプロセッサはまた、較正パラメータ、ユーザー設定、および全てのダウンロード可能なシーケンスを保存するための、電氣的に消去可能、プログラム可能な、読み出し専用メモリー（EEPROM）を含み得る。シリアルコミュニケーションポートもまた用いられ、例えば、モニタリングデバイスが、関連の電子機器と連絡することを可能にし得る。例えば、ここで、このデバイスは、フィードバック制御アプリケーションにおいて用いられ、インシュリンのような医薬の送達（例えば、インシュリンポンプを用いる）のためのポンプを制御する。

【0132】

従って、本発明の1つの局面は、被験体における低血糖症現象を予測するための方法を提供する。代表的には、低血糖症現象に対応する閾値グルコース値またはグルコース値の範囲が決定される。低血漿グルコースレベルを生じる症候は、個体および異なる生理学的状態で変化する。異常に低い血漿グルコースは、通常、男性では約50mg/dL以下、女性では約45mg/dL以下、および幼児および子供において約40mg/dLと規定される。低血糖症現象の予測のための本発明の方法は、一般的に、被験体においてグルコースレベルがそのような低いレベルに低下することを回避するためである。従って、低血糖症現象の指標となるグルコース測定値の閾値を、応答するための十分な時間を被験体を与え、そしてグルコースレベルが低血糖症の範囲に低下することを予防するために、より高く（例えば、約80～約100mg/dLの間）設定し得る。さらに、例えば、パラメータが皮膚伝導性の読み取りまたは体温の読み取りである場合、低血糖事象と相関する少なくとも1つの閾値パラメータ値（または値の範囲）をまた決定する。

【0133】

選択された時間間隔での一連のグルコース測定値を、選択されたグルコースサンプリングシステム（例えば、Glucose Watch バイオグラファ）を用いて獲得する。この一連の測定を用いることで、代表的には、一連の少なくとも3つのグルコース測定値、一連の測定値に続くさらなる時間間隔（例えば、 $n+1$ 、ここで、このシリーズの最後のグルコース測定値は n であった）でのグルコース測定値を予測する。この予測されるグルコース測定値を、例えば、上記の時系列予測方法を用いて獲得し得る。他の予測アルゴリズムもまた、同様に用い得る。

【0134】

さらに、別のパラメータ値またはパラメータ値の傾向を、一連のグルコース測定値の獲得と同時に発生的に（concurrently）か、同時に（simultaneously）か、または連続的に測定する。皮膚伝導性および体温が、2つの好ましいパラメータである。パラメータ値（例えば、時点 n での値か、または後の時点（例えば、 $n+1$ ）でのパラメータについて予測される値）かまたはパラメータ値の傾向のいずれかを、閾値パラメータ値（または値の範囲）と比較し、測定されたパラメータ値またはパラメータ値の傾向が低血糖症現象を示唆するか否かを決定する。低血糖症現象は、（i）予測されたグルコース測定値と閾値グルコース値とを比較する工程が、時間間隔 $n+1$ での低血糖症現象を示す場合、および（ii）上記パラメータと上記閾値パラメータ値とを比較する工程が、時間間隔 n または $n+1$ での低血糖症現象を示す場合、の両方の場合に、被験体について示される。代表的に、1つ以上のマイクロプロセッサは、必要とされるデータポイントを収集し得るデバイスを制御するようプログラムされることにより、データ獲得（例えば、グルコース測定サイクルならびに皮膚伝導性および/または体温の読み取りの獲得）を制御するようプログラムされる。この1つ以上のマイクロプロセッサはまた、代表的には、アルゴリズムが種々の予測方法および比較方法を制御するようにプログラム工程を包含する。

【0135】

（2.9 決定樹モデルを用いる低血糖症現象の予測）

本発明の1つの局面において、低血糖症現象の予測のための方法は、閾値の階層的評価を

10

20

30

40

50

用いる決定樹（分類樹とも呼ばれる）を用いる（例えば、J. J. Oliverら、Proceedings of the 5th Australian Joint Conference on Artificial Intelligence、361～367頁、A. AdamsおよびL. Sterling（編集者）、World Scientific、Singapore、1992；D. J. Handら、Pattern Recognition、31（5）：641-650、1998；J. J. OliverおよびD. J. Hand、Journal of Classification、13：281-297、1996；W. Buntine、Statistics and Computing、2：63-73、1992；L. Breimanら、「Classification and Regression Trees」Wadsworth、Belmont、CA、1984；C4.5：Programs for Machine Learning、J. Ross Quinlan、The Morgan Kaufmann Series in Machine Learning、Pat Langley、Series Editor、October 1992、ISBN 1-55860-238-0を参照のこと）。決定樹を構築および実行するための市販のソフトウェアが入手可能であり（例えば、CART（5）、Salford Systems、San Diego、CA；C4.5（6）、RuleQuest Research Pty Ltd.、St Ives NSW Australia；およびDgraph（1,3）、Jon Oliver、Cygnus、Redwood City、CA）、そして本明細書の教示の観点において本発明の方法に用いられ得る。このような決定樹の単純なバージョンは、現在のグルコース値読み取りの閾値、体温閾値、および皮膚伝導性（発汗）閾値を選択することである；現在の（または予測される）グルコース値の読み取りがグルコース閾値以下である場合、次いで、体温が評価される。体温が体温閾値以下である場合、次いで皮膚伝導性が評価される。皮膚伝導性が皮膚伝導性閾値より大きい場合、次いで低血糖症現象が予測される。

【0136】

例えば、第1レベルの決定は、低血糖症現象を示し得る初期閾値と比較した、モニタリングデバイスにより獲得される最新のグルコース値に基づくアルゴリズムによってなされる。例えば、このアルゴリズムは、現在の血糖値（時間 = n）または予測されるグルコース値（時間 = n + 1）と閾値（例えば、100 mg / dL）とを比較し得る。グルコース値が閾値よりも大きい場合、次いで、アルゴリズムによりモニタリングを継続する決定がなされる。グルコースレベルがグルコース閾値レベル以下の場合、次いで、アルゴリズムは、次のレベルの決定樹を用いて継続する。

【0137】

次のレベルの決定樹は、時間（n）における被験体の体温読み取りの評価であり得、これは体温閾値と比較される。例えば、体温が体温閾値（例えば、33.95）よりも大きい場合、次いで、アルゴリズムによりモニタリングを継続する決定がなされる。体温が体温閾値（例えば、33.95）以下である場合、次いで、アルゴリズムは、次のレベルの決定樹を用いて継続する。

【0138】

次のレベルの決定樹は、時間（n）における被験体の皮膚伝導性読み取りの評価であり得、これは皮膚伝導性閾値と比較される。例えば、皮膚伝導性（すなわち、発汗の読み取り）が皮膚伝導性閾値（例えば、0.137発汗センサ読み取り）よりも小さい場合、次いで、アルゴリズムによりモニタリングを継続する決定がなされる。皮膚伝導性が皮膚伝導性閾値以上である場合、次いで、アルゴリズムは、低血糖症現象を予測する。

【0139】

この決定樹はさらに、さらなるレベルの追加により組み立てられ得る。例えば、低血糖症現象の可能性があるという決定の後、次のグルコースレベルが、閾値よりも上か下かを見るために評価され得る。体温および皮膚伝導性の両方は、上述のように再度試験され、低血糖事象の予測を確認する。

10

20

30

40

50

【0140】

最も重要な属性 (a t t r i b u t e) は、代表的に、決定樹の根に配置される。本発明の1つの実施形態において、根の条件は現在のグルコース読み取りである。別の実施形態において、未来の時点で予測されるグルコース読み取りは根の属性であり得る。あるいは、体温または皮膚伝導性が、根の属性として用いられ得る。

【0141】

さらに、閾値は、推測的に確立される必要はない。アルゴリズムは、個々の被験体のグルコース読み取り、体温、および皮膚伝導性のデータベース記録から学習し得る。アルゴリズムは、それ自体を、例えば、決定樹アルゴリズムを用いてデータベース記録のデータに基づき閾値を構築するよう訓練し得る。

10

【0142】

さらに決定樹は、上述の単一のシナリオよりも複雑であり得る。例えば、皮膚伝導性（すなわち、発汗）が非常に高い場合、アルゴリズムは、通常よりも高い体温についての第1の閾値を設定し得、皮膚伝導性読み取りが中程度である場合、アルゴリズムは、比較的低い体温閾値を設定し得る、など。

【0143】

パラメーター（例えば、現在のまたは将来のグルコース読み取り、体温、皮膚伝導性）を選択し、そして個々の被験体についてのこれらのパラメーターのデータベース記録に基づいてアルゴリズム自体のトレーニングを可能にすることによって、このアルゴリズムは、独立してか、または低血糖の予測因子と組み合わせて各パラメーターを評価し得る。従って、低血糖予測モデルは、トレーニングされており、そしてこのアルゴリズムは、どのパラメーターが最も重要な指示因子であるかを決定する。この決定樹は、帰納的パーティショニングアルゴリズムのようなアルゴリズムを使用して、データから自動的な方法で学習され得る。この帰納的パーティショニングアルゴリズムは、ルートノード (r o o t n o d e) において全てのトレーニング例で開始することによって、樹を成長する。このルートノードは、例えば、以下のような3工程のプロセスを使用して「分割」され得る。(1) ルートノードは、全ての利用可能な属性で、全ての利用可能な閾値（例えば、トレーニングデータベースにおける）で分割され得る。各々の考慮された分割に、基準（例えば、GINI指数、データのエントロピー、またはデータのメッセージ長）を適用する。(2) 基準を最適化する属性 (A) および閾値 (T) を選択する。これは、1つの分割ノードおよび2つのリーフを有する決定樹を生じる。(3) トレーニングデータベースにおける各例は、(トレーニング例の測定に基づいて) これらの2つのリーフのうち1つに関連する。次いで、各リーフノードを、3工程のプロセスを使用して帰納的に分割する。分割は、停止基準が適用されるまで続けられる。停止基準の例は、ノードが、これに関連するトレーニングデータベースから、50未満の例を有する場合である。

20

30

【0144】

さらなる実施形態において、決定樹における決定の各レベルで、このアルゴリズムソフトウェアは、決定の可能性に関連し得る。決定の各レベルでの可能性は、評価され得（例えば、合計され得）、そして累積する可能性は、低血糖事象を示す警報を作動させるか否かを決定するために使用され得る。

40

【0145】

レシーバー動作特性 (R e c e i v e r O p e r a t i n g C h a r a c t e r i s t i c) (R O C) 曲線分析は、上記の決定樹分析に適用され得る。ROC分析は、別の閾値最適化手段である。これは、最適な真の正の割合を決定するが偽の正の割合を最小化するための方法を提供する。ROC分析を使用して、2つの分類スキームを比較し得、そしてどのスキームが選択された事象（例えば、低血糖事象）のより良い全体的な予測因子であるかを決定し得る；例えば、ROC分析を使用して、決定樹を用いて単純な閾値分類因子を比較し得る。ROCソフトウェアパッケージは、代表的には以下のための手順を含む：相関し、連続的に分散した、かつ固有にカテゴリー的な定格規模データ (i n h e r e n t l y c a t e g o r i c a l r a t i n g s c a l e d a t a) ; 2つの

50

従法線 R C O 曲線の間の統計学的比較；連続する、かつカテゴリー的なデータのセットからの従法線 R O C 曲線の、最大の可能性の推定；ならびに R O C 曲線の比較についての統計学的検出力の分析。R O C の構築および実行のための商業的ソフトウェアが、利用可能である（例えば、Analyse - It for Microsoft Excel、Analyse - It Software、Ltd.、Leeds LS12 5XA、England、UK；MedCalc（登録商標）、MedCalc Software、Mariakerke、Belguim；AccuROC、Accumetric Corporation、Montreal、Quebec、CA）。

【0146】

上記の分析に適用され得る関連技術としては、Decision Graphs、Decision Rules（Rules Inductionとまた呼ばれる）、Discriminant Analysis（Stepwise Discriminant Analysisを含む）、Logistic Regression、Nearest Neighbor Classification、Neural Networks、および Naive Bayes Classifier が挙げられるが、これらに限定されない。

【0147】

本発明の好ましい実施形態を、いくらか詳細に記載してきたが、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神および範囲から逸脱することなく、明らかな改変がなされ得ることが、理解される。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、Glucowatch（登録商標）（Cygнус, Inc., Redwood City, CA, US）biographerシステムの皮膚側図の模式図を示す。

【図2】

図2は、1被験体についての14時間にわたる、従来の血糖測定を用いたGlucowatch biographerシステムの比較を示す。

【図3】

図3は、各Glucowatch biographer測定サイクルの間の平均最低温度 対 参照血糖を示すデータを表す。

【図4】

図4は、平均皮膚伝導性読み取り 対 血糖範囲を示すデータを表す。

【図5】

図5は、発汗を示す皮膚伝導性読み取りのパーセンテージ 対 血糖範囲を示すデータを表す。

【図 2】

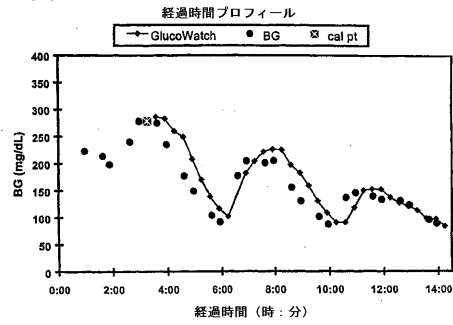


FIG. 2

【図 3】

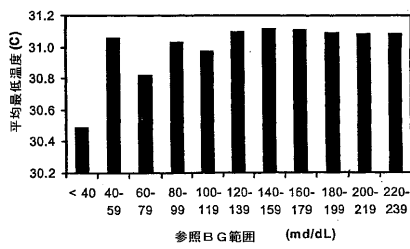


FIG. 3

【図 4】

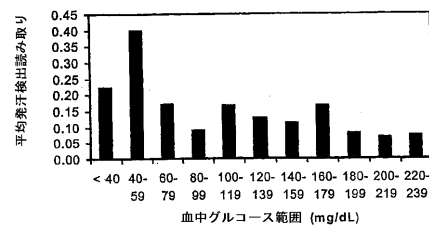


FIG. 4

【図 5】

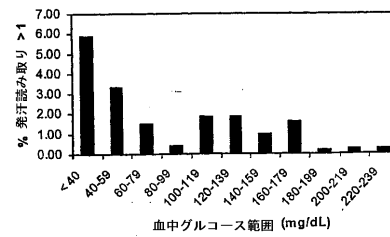


FIG. 5

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 February 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/15777 A1(51) International Patent Classification: A61B 5/00, (74) Agents: MCCLUNG, Barbara, G., Cygnus, Inc., 400
G01N 33/487 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94070 et al. (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/25147

(81) Designated States (national): CA, JP.

(22) International Filing Date: 10 August 2001 (10.08.2001)

(25) Filing Language: English

(84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/226,431 18 August 2000 (18.08.2000) US

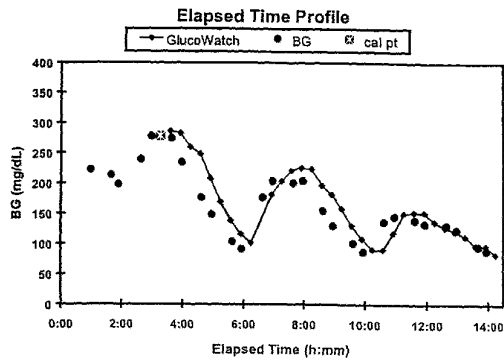
Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(71) Applicant: CYGNUS, INC. [US/US]; 400 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94070 (US).

(72) Inventors: POTTS, Russell, O.; 96 Uranus Terrace, San Francisco, CA 94555 (US). TIERNEY, Michael, J.; 386 North Sixt Street, San Jose, CA 95112 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHODS AND DEVICES FOR PREDICTION OF HYPOGLYCEMIC EVENTS



(57) Abstract: Described herein are methods, devices, and microprocessors useful for predicting a hypoglycemic event in a subject. The hypoglycemic predictive approach described herein utilizes information obtained from a data stream, e.g. frequently obtained glucose values (current and/or predicted), body temperature, and/or skin conductance, to predict incipient hypoglycemic events and to alert the user.

WO 02/15777

PCT/US01/25147

METHODS AND DEVICES FOR PREDICTION OF HYPOGLYCEMIC EVENTS

TECHNICAL FIELD

Described herein are methods, devices, and microprocessors useful for predicting a hypoglycemic event in a subject. The present invention for prediction of hypoglycemic events typically employs multiple parameters in the prediction. Such parameters include, but are not limited to, glucose readings (current and/or predicted), body temperature, and/or skin conductance.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

Hypoglycemia is the most critical acute complication of diabetes. Typically used present methods of self-monitoring of blood glucose (SMBG) provide periodic measurements of blood glucose obtained from a finger stick. This method produces measurements that, while very accurate, are too infrequent to detect hypoglycemic episodes. Frequently, in order to avoid hypoglycemia, diabetics maintain abnormally high blood glucose levels to provide a "buffer" against low blood glucose levels. This constant high blood glucose level is the root cause of most long-term complications of diabetes, namely, retinopathy, neuropathy, nephropathy, and cardiovascular disease. In effect, the present SMBG methods are forcing many diabetics to pay for a lower rate of acute complications with a higher rate of chronic complications in later life.

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. New Engl. J. Med. 329, 977-1036 (1993)) clearly showed that more blood glucose information is essential to better clinical outcomes. The subject group that measured blood glucose and administered insulin more frequently (3-7 times per day) had a substantially lower rate of complications at the end of the study relative to the group that tested and injected less frequently. Even so, the tight control group was only able to reduce the average blood glucose to a value approximately 50% above normal (153 mg/dL). Similarly, the HbA1c levels (a measure of average blood glucose level over time) were lowered substantially relative to the control group, but not into the normal range. As a result of this more intensive

WO 02/15777

PCT/US01/25147

therapy, the tight control group experienced hypoglycemic events three times more often than the control group. These results demonstrate that three to seven blood glucose measurements per day are sufficient to lower longer-term complication rates, but still do not provide enough information to bring average blood glucose levels to normal, or to prevent hypoglycemic events. Similar results have been obtained for subjects on oral medication (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* **352**:837-853 (1998); Ohkubo Y, et al., *Diabetes Research & Clinical Practice* **28**:103-17 (1995)), demonstrating the general benefit of frequent glucose monitoring in the management of diabetes. However, Bolinder, et al., (*Diabetes Care* **20**:64-70 (1997)) show that even seven measurements per day fail to detect more than one-third of all hypoglycemic events.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention describes methods, devices, and microprocessors for predicting a hypoglycemic event in a subject. The methods of the invention typically employ multiple parameters to be used in prediction of the hypoglycemic event. Such parameters include, but are not limited to, current glucose readings (reflecting glucose amount or concentration in the subject), one or more predicted future glucose reading, body temperature, and skin conductance.

In one aspect the present invention comprises a method for predicting a hypoglycemic event in a subject. The method comprises determining threshold values (or ranges of values) for the selected parameters, wherein the threshold values (or ranges of values) are indicative of a hypoglycemic event in the subject: e.g., determining (i) a threshold glucose value (or range of values) that corresponds to the hypoglycemic event, and (ii) at least one threshold parameter value that is correlated with the hypoglycemic event, wherein the parameter is either skin conductance readings or temperature readings. In one embodiment of the invention both skin conductance readings and temperature readings are employed. A series of glucose measurement values is typically obtained at selected time intervals. In one embodiment the time intervals are evenly spaced. Such a series may be obtained, for

WO 02/15777

PCT/US01/25147

example, using a method comprising: extracting a sample comprising glucose from the subject using a transdermal sampling system that is in operative contact with a skin or mucosal surface of the subject; obtaining a raw signal from the extracted glucose, wherein the raw signal is specifically related to glucose amount or
5 concentration in the subject; correlating the raw signal with a glucose measurement value indicative of the amount or concentration of glucose present in the subject at the time of extraction; and repeating the extracting, obtaining, and correlating to provide a series of measurement values at selected time intervals. In one embodiment, the sampling system is maintained in operative contact with the skin or mucosal surface
10 of the subject during the extracting, obtaining, and correlating to provide for frequent glucose measurements.

In the practice of this aspect of the method, either the current glucose value (time = n) or a measurement value predicted for a further time interval subsequent to the series of measurement values (e.g., time = n+1; that is, one time interval after the
15 most recent measurement (time = n) in the series of measurement values), is compared to the threshold glucose value, wherein a measurement value lower than or equal to the threshold value is designated to be hypoglycemic.

A parameter value or trend of parameter values is measured concurrently, simultaneously, or sequentially with the obtaining of the series of glucose
20 measurement values. In one embodiment of the invention, the parameter value or trend of parameter values is reflective of either skin conductance readings or temperature readings of the subject. The parameter value or trend of parameter values is compared with the threshold parameter value (or range of values) to determine whether the parameter value or trend of parameter values indicates a hypoglycemic
25 event. A hypoglycemic event is predicted in the subject when both (i) comparing the predicted measurement value to the threshold glucose value indicates a hypoglycemic event, and (ii) comparing one or more other parameter (e.g., body temperature and/or skin conductance) with the threshold parameter value (or range of values) indicates a hypoglycemic event.

30 In one embodiment of the above method, the series of measurement values

WO 02/15777

PCT/US01/25147

comprises three or more discrete values. In this embodiment, the predicting of the measurement value at a further time interval may be carried out using the series of three or more measurement values in a series function represented by:

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

5 wherein y is the measurement value of glucose, n is the time interval between measurement values, and α is a real number between 0 and 1. The series function may be used to predict the value of y_{n+1} where the time interval $n+1$ occurs one time interval after the series of measurement values is obtained.

10 When skin conductance is a selected parameter, the sampling system typically comprises a sweat probe and the skin conductance readings are obtained using the sweat probe.

When body temperature is a selected parameter, the sampling system typically comprises a temperature probe and the temperature readings are obtained using the temperature probe.

15 In one embodiment of the method of the present invention, the sample comprising glucose is extracted from the subject into a collection reservoir to obtain an amount or concentration of glucose in the reservoir. Such one or more collection reservoirs are typically in contact with the skin or mucosal surface of the subject and the sample is extracted using an iontophoretic current applied to the skin or mucosal surface. Further, at least one collection reservoir may comprise an enzyme that reacts
20 with the extracted glucose to produce an electrochemically detectable signal, e.g., glucose oxidase. Alternatively, the series of glucose measurement values may be obtained with a different device, for example, using a near-IR spectrometer.

The present invention also includes a glucose monitoring system useful for
25 performing the methods of the present invention. In one embodiment, the glucose monitoring system comprises, in operative combination, a sensing mechanism (in operative contact with the subject or with a glucose-containing sample extracted from the subject, wherein the sensing mechanism obtains a raw signal specifically related to glucose amount or concentration in the subject), a device to obtain either skin

WO 02/15777

PCT/US01/25147

- conductance readings or temperature readings from the subject, and one or more microprocessors in operative communication with the sensing mechanism. The microprocessors comprise programming to (i) control the sensing mechanism to obtain a series of raw signals at selected time intervals, (ii) correlate the raw signals
- 5 with measurement values indicative of the amount or concentration of glucose present in the subject to obtain a series of measurement values, (iii) when necessary predict a measurement value at a further time interval, which occurs after the series of measurement values is obtained, (iv) compare the predicted measurement value to a predetermined threshold value or range of values, wherein a predicted measurement
- 10 value lower than the predetermined threshold value is designated to be hypoglycemic, (v) control the device for measuring skin conductance readings or temperature readings of the subject, (vi) compare the skin conductance readings or temperature readings with a threshold parameter value, range of values, or trend of parameter values to determine whether the skin conductance readings or temperature readings
- 15 indicate a hypoglycemic event; and (vii) predict a hypoglycemic event in the subject when both (a) comparing the predicted measurement value to the threshold glucose value (or range of values) indicates a hypoglycemic event, and (b) comparing the skin conductance readings and/or temperature readings with a threshold parameter value, range of values, or trend of parameter values indicates a hypoglycemic event.
- 20 The sensing mechanism of the monitoring system may, for example, comprise a biosensor having an electrochemical sensing element or a near-IR spectrometer. Further, the monitoring system may comprise a device to obtain the skin conductance readings (e.g., a sweat probe) and/or a device to obtain the temperature readings (e.g., a temperature probe).
- 25 In one embodiment of the monitoring system, the predicting of a measurement value at a further time interval is carried out using the series of three or more measurement values in a series function represented by:

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

wherein y is the measurement value of glucose, n is the time interval between

WO 02/15777

PCT/US01/25147

measurement values, and α is a real number between 0 and 1.

In one aspect of the present invention, the method for prediction of hypoglycemic events employs a decision tree that utilizes a hierarchical evaluation of thresholds of selected parameters, where the thresholds are indicative of a

5 hypoglycemic event. Such parameters include, but are not limited to, current glucose readings (reflecting glucose amount or concentration in the subject), one or more predicted future glucose reading, body temperature, and skin conductance.

In another aspect, the present invention comprises one or more microprocessors programmed to control the above described methods, measurement cycle, devices,
10 mechanisms, calculations, predictions, comparisons, evaluations, etc. The microprocessors may also mediate an alarm or alert related to the predicted hypoglycemic event.

These and other embodiments of the present invention will readily occur to those of ordinary skill in the art in view of the disclosure herein.

15

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 presents a schematic diagram of a skin-side view of the GlucoWatch® (Cygnus, Inc., Redwood City, CA, US) biographer system.

Figure 2 presents a comparison of GlucoWatch biographer measurement with
20 conventional blood glucose measurement over 14 hours for one subject.

Figure 3 presents data showing the average minimum temperature during each GlucoWatch biographer measurement cycle vs. reference blood glucose.

Figure 4 presents data showing average skin conductivity reading vs. blood glucose range.

Figure 5 presents data showing percentage of skin conductivity readings
25 indicating perspiration vs. blood glucose range.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The practice of the present invention will employ, unless otherwise indicated,
30 conventional methods of diagnostics, chemistry, biochemistry, electrochemistry,

WO 02/15777

PCT/US01/25147

statistics, and pharmacology, within the skill of the art in view of the teachings of the present specification. Such conventional methods are explained fully in the literature.

As used in this specification and the appended claims, the singular forms “a,” “an” and “the” include plural references unless the content clearly dictates otherwise.

- 5 Thus, for example, reference to “a reservoir” includes a combination of two or more such reservoirs, reference to “an analyte” includes mixtures of analytes, and the like.

1. DEFINITIONS

- Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have
10 the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which the invention pertains. Although other methods and materials similar, or equivalent, to those described herein can be used in the practice of the present invention, the preferred materials and methods are described herein.

- In describing and claiming the present invention, the following terminology
15 will be used in accordance with the definitions set out below.

- The term “microprocessor” refers to a computer processor contained on an integrated circuit chip, such a processor may also include memory and associated circuits. A microprocessor may further comprise programmed instructions to execute or control selected functions, computational methods, switching, etc.

- 20 Microprocessors and associated devices are commercially available from a number of sources, including, but not limited to, Cypress Semiconductor Corporation, San Jose, CA; IBM Corporation, White Plains, New York; Applied Microsystems Corporation, Redmond, WA; Intel Corporation, Chandler, Arizona; NEC Corporation, New York, NY; and, National Semiconductor, Santa Clara, CA.

- 25 The terms “analyte” and “target analyte” are used to denote any physiological analyte of interest that is a specific substance or component that is being detected and/or measured in a chemical, physical, enzymatic, or optical analysis. A detectable signal (e.g., a chemical signal or electrochemical signal) can be obtained, either directly or indirectly, from such an analyte or derivatives
30 thereof. Furthermore, the terms “analyte” and “substance” are used

WO 02/15777

PCT/US01/25147

interchangeably herein, and are intended to have the same meaning, and thus encompass any substance of interest. In preferred embodiments, the analyte is a physiological analyte of interest, for example, glucose, or a chemical that has a physiological action, for example, a drug or pharmacological agent.

- 5 A "sampling device," "sampling mechanism" or "sampling system" refers to any device and/or associated method for obtaining a sample from a biological system for the purpose of determining the concentration of an analyte of interest. Such "biological systems" include any biological system from which the analyte of interest can be extracted, including, but not limited to, blood, interstitial fluid, perspiration and tears. Further, a "biological system" includes both living and
- 10 artificially maintained systems. The term "sampling" mechanism refers to extraction of a substance from the biological system, generally across a membrane such as the stratum corneum or mucosal membranes, wherein said sampling is invasive, minimally invasive, semi-invasive or non-invasive. The membrane can be natural or artificial, and can be of plant or animal nature, such as natural or
- 15 artificial skin, blood vessel tissue, intestinal tissue, and the like. Typically, the sampling mechanism is in operative contact with a "reservoir," or "collection reservoir," wherein the sampling mechanism is used for extracting the analyte from the biological system into the reservoir to obtain the analyte in the reservoir. Non-
- 20 limiting examples of sampling techniques include iontophoresis, sonophoresis (see, e.g., International Publication No. WO 91/12772, published 5 September 1991; U.S. Patent No. 5,636,632), suction, electroporation, thermal poration, passive diffusion (see, e.g., International Publication Nos.: WO 97/38126 (published 16 October 1997); WO 97/42888, WO 97/42886, WO 97/42885, and WO 97/42882
- 25 (all published 20 November 1997); and WO 97/43962 (published 27 November 1997)), microfine (miniature) lances or cannulas, biolistic (e.g., using particles accelerated to high speeds), subcutaneous implants or insertions, and laser devices (see, e.g., Jacques et al. (1978) *J. Invest. Dermatology* 88:88-93; International Publication WO 99/44507, published 1999 September 10; International Publication
- 30 WO 99/44638, published 1999 September 10; and International Publication WO

WO 02/15777

PCT/US01/25147

99/40848, published 1999 August 19). Iontophoretic sampling devices are described, for example, in International Publication No. WO 97/24059, published 10 July 1997; European Patent Application EP 0942 278, published 15 September 1999; International Publication No. WO 96/00110, published 4 January 1996; 5 International Publication No. WO 97/10499, published 2 March 1997; U.S. Patent Numbers 5,279,543; 5,362,307; 5,730,714; 5,771,890; 5,989,409; 5,735,273; 5,827,183; 5,954,685 and 6,023,629. Further, a polymeric membrane may be used at, for example, the electrode surface to block or inhibit access of interfering species to the reactive surface of the electrode.

10 The term "physiological fluid" refers to any desired fluid to be sampled, and includes, but is not limited to, blood, cerebrospinal fluid, interstitial fluid, semen, sweat, saliva, urine and the like.

The term "artificial membrane" or "artificial surface," refers to, for example, a polymeric membrane, or an aggregation of cells of monolayer thickness 15 or greater which are grown or cultured in vivo or in vitro, wherein said membrane or surface functions as a tissue of an organism but is not actually derived, or excised, from a pre-existing source or host.

A "monitoring system" or "analyte monitoring device" refer to a system useful for obtaining frequent measurements of a physiological analyte present in a 20 biological system. Such a device is useful, for example, for monitoring the amount or concentration of an analyte in a subject. Such a system may comprise, but is not limited to, a sampling mechanism, a sensing mechanism, and a microprocessor mechanism in operative communication with the sampling mechanism and the sensing mechanism. Such a device typically provides frequent measurement or 25 determination of analyte amount or concentration in the subject and provides an alert or alerts when levels of the analyte being monitored fall outside of a predetermined range. Such devices may comprise durable and consumable (or disposable) elements. The term "glucose monitoring device" refers to a device for monitoring the amount or concentration of glucose in a subject. Such a device 30 typically provides a frequent measurement or determination of glucose amount or

WO 02/15777

PCT/US01/25147

concentration in the subject and provides an alert or alerts when glucose levels fall outside of a predetermined range. One such exemplary glucose monitoring device is the GlucoWatch biographer available from Cygnus, Inc., Redwood City, CA, US.

5 The GlucoWatch biographer comprises two primary elements, a durable element (comprising a watch-type housing, circuitry, display element, microprocessor element, electrical connector elements, and may further comprise a power supply) and a consumable, or disposable, element (e.g., an AutoSensor component involved in sampling and signal detection, see, for example, WO 99/58190, published 18 November 1999). This and similar devices is described, for example, in the
10 following publications: Tamada, et al., (1999) *JAMA* 282:1839-1844; U.S. Patent No. 5,771,890, issued 30 June 1998; U.S. Patent No. 5,735,273, issued 7 April 1998; U.S. Patent No. 5,827,183, issued 27 October 1998; U.S. Patent No. 5,954,685, issued 21 September 1999; U.S. Patent No. 5,989,409, issued 23 November 1999; U.S. Patent No. 6,023,629, issued 8 February 2000; EP Patent
15 Application EP 0 942 278 A2, published 15 Sept. 1999; PCT International Application WO 96/001100, published 4 January 1996; PCT International Application WO 99/58190, published 18 November 1999. The GlucoWatch biographer provides a device for frequent sampling of glucose from a subject the application of low intensity electric fields across the skin (iontophoresis) to enhance
20 the transport of glucose from body tissues to a sampling chamber. In addition, when the concentration or amount of glucose has been determined to be outside of a predetermined range of values the GlucoWatch biographer produces an alert or alarm signal. Such an alert or alarm is a component of the GlucoWatch biographer.

A "measurement cycle" typically comprises extraction of an analyte from a
25 subject, using, for example, a sampling device, and sensing of the extracted analyte, for example, using a sensing device, to provide a measured signal, for example, a measured signal response curve. A complete measurement cycle may comprise one or more sets of extraction and sensing.

The term "frequent measurement" refers to a series of two or more
30 measurements obtained from a particular biological system, which measurements

WO 02/15777

PCT/US01/25147

are obtained using a single device maintained in operative contact with the biological system over a time period in which a series of measurements (e.g., second, minute or hour intervals) is obtained. The term thus includes continual and continuous measurements.

5 The term "subject" encompasses any warm-blooded animal, particularly including a member of the class Mammalia such as, without limitation, humans and nonhuman primates such as chimpanzees and other apes and monkey species; farm animals such as cattle, sheep, pigs, goats and horses; domestic mammals such as dogs and cats; laboratory animals including rodents such as mice, rats and guinea
10 pigs, and the like. The term does not denote a particular age or sex and, thus, includes adult and newborn subjects, whether male or female.

 The term "transdermal" includes both transdermal and transmucosal techniques, i.e., extraction of a target analyte across skin, e.g., stratum corneum, or mucosal tissue. Aspects of the invention which are described herein in the context
15 of "transdermal," unless otherwise specified, are meant to apply to both transdermal and transmucosal techniques.

 The term "transdermal extraction," or "transdermally extracted" refers to any sampling method, which entails extracting and/or transporting an analyte from beneath a tissue surface across skin or mucosal tissue. The term thus includes
20 extraction of an analyte using, for example, iontophoresis (reverse iontophoresis), electroosmosis, sonophoresis, microdialysis, suction, and passive diffusion. These methods can, of course, be coupled with application of skin penetration enhancers or skin permeability enhancing technique such as various substances or physical methods such as tape stripping or pricking with micro-needles. The term
25 "transdermally extracted" also encompasses extraction techniques which employ thermal poration, laser microporation, electroporation, microfine lances, microfine cannulas, subcutaneous implants or insertions, combinations thereof, and the like.

 The term "iontophoresis" refers to a method for transporting substances across tissue by way of an application of electrical energy to the tissue. In
30 conventional iontophoresis, a reservoir is provided at the tissue surface to serve as a

WO 02/15777

PCT/US01/25147

container of (or to provide containment for) material to be transported.

Iontophoresis can be carried out using standard methods known to those of skill in the art, for example by establishing an electrical potential using a direct current (DC) between fixed anode and cathode "iontophoretic electrodes," alternating a
5 direct current between anode and cathode iontophoretic electrodes, or using a more complex waveform such as applying a current with alternating polarity (AP) between iontophoretic electrodes (so that each electrode is alternately an anode or a cathode). For example, see U.S. Patent Nos. 5,771,890 and 6,023,629 and PCT Publication No. WO 96/00109, published 4 January 1996.

10 The term "reverse iontophoresis" refers to the movement of a substance from a biological fluid across a membrane by way of an applied electric potential or current. In reverse iontophoresis, a reservoir is provided at the tissue surface to receive the extracted material, as used in the GlucoWatch biographer glucose monitor (See, e.g., Tamada et al. (1999) JAMA 282:1839-1844; Cygnus, Inc.,
15 Redwood City, CA).

"Electroosmosis" refers to the movement of a substance through a membrane by way of an electric field-induced convective flow. The terms iontophoresis, reverse iontophoresis, and electroosmosis, will be used
interchangeably herein to refer to movement of any ionically charged or uncharged
20 substance across a membrane (e.g., an epithelial membrane) upon application of an electric potential to the membrane through an ionically conductive medium.

The term "sensing device," or "sensing mechanism," encompasses any device that can be used to measure the concentration or amount of an analyte, or derivative thereof, of interest. The sensing mechanism may employ any suitable
25 sensing element to provide the raw signal (where the raw signal is specifically related to analyte amount or concentration) including, but not limited to, physical, chemical, electrochemical, photochemical, spectrophotometric, polarimetric, colorimetric, radiometric, or like elements, and combinations thereof. Examples of electrochemical devices include the Clark electrode system (see, e.g., Updike, et al.,
30 (1967) Nature 214:986-988), and other amperometric, coulometric, or

WO 02/15777

PCT/US01/25147

potentiometric electrochemical devices, as well as, optical methods, for example UV detection or infrared detection (e.g., U. S. Patent No. 5,747,806). Further examples include, a near-IR radiation diffuse-reflection laser spectroscopy device (e.g., described in U.S. Patent No. 5,267,152 to Yang, et al.). Similar near-IR spectrometric devices are also described in U.S. Patent No. 5,086,229 to Rosenthal, et al. and U.S. Patent No. 4,975,581 to Robinson, et al. These near-IR devices use traditional methods of reflective or transmissive near infrared (near-IR) analysis to measure absorbance at one or more glucose-specific wavelengths, and can be contacted with the subject at an appropriate location, such as a finger-tip, skin fold, eyelid, or forearm surface to obtain the raw signal. In preferred embodiments of the invention, a biosensor is used which comprises an electrochemical sensing element.

A "biosensor" or "biosensor device" includes, but is not limited to, a "sensor element" that includes, but is not limited to, a "biosensor electrode" or "sensing electrode" or "working electrode" which refers to the electrode that is monitored to determine the amount of electrical signal at a point in time or over a given time period, which signal is then correlated with the concentration of a chemical compound. The sensing electrode comprises a reactive surface which converts the analyte, or a derivative thereof, to electrical signal. The reactive surface can be comprised of any electrically conductive material such as, but not limited to, platinum-group metals (including, platinum, palladium, rhodium, ruthenium, osmium, and iridium), nickel, copper, and silver, as well as, oxides, and dioxides, thereof, and combinations or alloys of the foregoing, which may include carbon as well. Some catalytic materials, membranes, and fabrication technologies suitable for the construction of amperometric biosensors are described by Newman, J.D., et al. (1995) *Analytical Chemistry* 67:4594-4599.

The "sensor element" can include components in addition to the sensing electrode, for example, it can include a "reference electrode" and a "counter electrode." The term "reference electrode" is used to mean an electrode that provides a reference potential, e.g., a potential can be established between a reference electrode and a working electrode. The term "counter electrode" is used

WO 02/15777

PCT/US01/25147

to mean an electrode in an electrochemical circuit that acts as a current source or sink to complete the electrochemical circuit. Although it is not essential that a counter electrode be employed where a reference electrode is included in the circuit and the electrode is capable of performing the function of a counter electrode, it is preferred to have separate counter and reference electrodes because the reference potential provided by the reference electrode is most stable when it is at equilibrium. If the reference electrode is required to act further as a counter electrode, the current flowing through the reference electrode may disturb this equilibrium. Consequently, separate electrodes functioning as counter and reference electrodes are preferred.

In one embodiment, the "counter electrode" of the "sensor element" comprises a "bimodal electrode." The term "bimodal electrode" typically refers to an electrode which is capable of functioning non-simultaneously as, for example, both the counter electrode (of the "sensor element") and the iontophoretic electrode (of the "sampling mechanism") as described, for example, U.S. Patent No. 5,954,685.

The terms "reactive surface," and "reactive face" are used interchangeably herein to mean the surface of the sensing electrode that: (1) is in contact with the surface of an ionically conductive material which contains an analyte or through which an analyte, or a derivative thereof, flows from a source thereof; (2) is comprised of a catalytic material (e.g., a platinum group metal, platinum, palladium, rhodium, ruthenium, or nickel and/or oxides, dioxides and combinations or alloys thereof) or a material that provides sites for electrochemical reaction; (3) converts a chemical signal (for example, hydrogen peroxide) into an electrical signal (e.g., an electrical current); and (4) defines the electrode surface area that, when composed of a reactive material, is sufficient to drive the electrochemical reaction at a rate sufficient to generate a detectable, reproducibly measurable, electrical signal that is correlatable with the amount of analyte present in the electrolyte.

WO 02/15777

PCT/US01/25147

An "ionically conductive material" refers to any material that provides ionic conductivity, and through which electrochemically active species can diffuse. The ionically conductive material can be, for example, a solid, liquid, or semi-solid (e.g., in the form of a gel) material that contains an electrolyte, which can be composed primarily of water and ions (e.g., sodium chloride), and generally comprises 50% or more water by weight. The material can be in the form of a hydrogel, a sponge or pad (e.g., soaked with an electrolytic solution), or any other material that can contain an electrolyte and allow passage of electrochemically active species, especially the analyte of interest. Some exemplary hydrogel formulations are described in WO 97/02811, published Jan. 30, 1997. The ionically conductive material may comprise a biocide. For example, during manufacture of an AutoSensor assembly, one or more biocides may be incorporated into the ionically conductive material. Biocides of interest include, but are not limited to, compounds such as chlorinated hydrocarbons; organometallics; hydrogen releasing compounds; metallic salts; organic sulfur compounds; phenolic compounds (including, but not limited to, a variety of Nipa Hardwicke Inc. liquid preservatives registered under the trade names Nipastat®, Nipaguard®, Phenosept®, Phenonip®, Phenoxetol®, and Nipacide®); quaternary ammonium compounds; surfactants and other membrane-disrupting agents (including, but not limited to, undecylenic acid and its salts), combinations thereof, and the like.

The term "buffer" refers to one or more components which are added to a composition in order to adjust or maintain the pH of the composition.

The term "electrolyte" refers to a component of the ionically conductive medium which allows an ionic current to flow within the medium. This component of the ionically conductive medium can be one or more salts or buffer components, but is not limited to these materials.

The term "collection reservoir" is used to describe any suitable containment method or device for containing a sample extracted from a biological system. For example, the collection reservoir can be a receptacle containing a material which is ionically conductive (e.g., water with ions therein), or alternatively it can be a

WO 02/15777

PCT/US01/25147

material, such as a sponge-like material or hydrophilic polymer, used to keep the water in place. Such collection reservoirs can be in the form of a hydrogel (for example, in the shape of a disk or pad). Hydrogels are typically referred to as "collection inserts." Other suitable collection reservoirs include, but are not limited to, tubes, vials, strips, capillary collection devices, cannulas, and miniaturized etched, ablated or molded flow paths.

A "collection insert layer" is a layer of an assembly or laminate comprising a collection reservoir (or collection insert) located, for example, between a mask layer and a retaining layer.

10 A "laminate" refers to structures comprised of, at least, two bonded layers. The layers may be bonded by welding or through the use of adhesives. Examples of welding include, but are not limited to, the following: ultrasonic welding, heat bonding, and inductively coupled localized heating followed by localized flow. Examples of common adhesives include, but are not limited to, chemical
15 compounds such as, cyanoacrylate adhesives, and epoxies, as well as adhesives having such physical attributes as, but not limited to, the following: pressure sensitive adhesives, thermoset adhesives, contact adhesives, and heat sensitive adhesives.

A "collection assembly" refers to structures comprised of several layers, where the assembly includes at least one collection insert layer, for example a hydrogel. An example of a collection assembly as referred to in the present invention is a mask layer, collection insert layer, and a retaining layer where the layers are held in appropriate functional relationship to each other but are not necessarily a laminate (i.e., the layers may not be bonded together. The layers may,
20 for example, be held together by interlocking geometry or friction).

The term "mask layer" refers to a component of a collection assembly that is substantially planar and typically contacts both the biological system and the collection insert layer. See, for example, U.S. Patent Nos. 5,735,273, 5,827,183, and 6,201,979.

WO 02/15777

PCT/US01/25147

The term "gel retaining layer" or "gel retainer" refers to a component of a collection assembly that is substantially planar and typically contacts both the collection insert layer and the electrode assembly.

5 The term "support tray" typically refers to a rigid, substantially planar platform and is used to support and/or align the electrode assembly and the collection assembly. The support tray provides one way of placing the electrode assembly and the collection assembly into the sampling system.

10 An "AutoSensor assembly" refers to a structure generally comprising a mask layer, collection insert layer, a gel retaining layer, an electrode assembly, and a support tray. The AutoSensor assembly may also include liners where the layers are held in approximate, functional relationship to each other. Exemplary collection assemblies and AutoSensor structures are described, for example, in International Publication WO 99/58190, published 18 November 1999; and U.S. Patent Numbers 5,735,273 and 5,827,183. The mask and retaining layers are
15 preferably composed of materials that are substantially impermeable to the analyte (chemical signal) to be detected; however, the material can be permeable to other substances. By "substantially impermeable" is meant that the material reduces or eliminates chemical signal transport (e.g., by diffusion). The material can allow for a low level of chemical signal transport, with the proviso that chemical signal
20 passing through the material does not cause significant edge effects at the sensing electrode.

The terms "about" or "approximately" when associated with a numeric value refers to that numeric value plus or minus 10 units of measure (i.e. percent, grams, degrees or volts), preferably plus or minus 5 units of measure, more
25 preferably plus or minus 2 units of measure, most preferably plus or minus 1 unit of measure.

By the term "printed" is meant a substantially uniform deposition of an electrode formulation onto one surface of a substrate (i.e., the base support). It will be appreciated by those skilled in the art that a variety of techniques may be used to
30 effect substantially uniform deposition of a material onto a substrate, e.g., Gravure-

WO 02/15777

PCT/US01/25147

type printing, extrusion coating, screen coating, spraying, painting, electroplating, laminating, or the like.

The term “physiological effect” encompasses effects produced in the subject that achieve the purpose of a therapy. In preferred embodiments, a physiological effect means that the symptoms of the subject being treated are prevented or alleviated. For example, a physiological effect would be one that results in the prolongation of survival in a patient.

“Parameter” refers to an arbitrary constant or variable so appearing in a mathematical expression that changing it gives various cases of the phenomenon represented (McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, S.P. Parker, ed., Fifth Edition, McGraw-Hill Inc., 1994). A parameter is any of a set of properties whose values determine the characteristics or behavior of something.

“Decay” refers to a gradual reduction in the magnitude of a quantity, for example, a current detected using a sensor electrode where the current is correlated to the concentration of a particular analyte and where the detected current gradually reduces but the concentration of the analyte does not.

“Skip” or “skipped” signals refer to data that do not conform to predetermined criteria (for example, error-associated criteria as described in U.S. Patent No. 6,233,471). A skipped reading, signal, or measurement value typically has been rejected (i.e., a “skip error” generated) as not being reliable or valid because it does not conform with data integrity checks, for example, where a signal is subjected to a data screen which invalidates incorrect signals based on a detected parameter indicative of a poor or incorrect signal.

The term “Taylor Series Exponential Smoothing Function (“TSES”)” encompasses mathematical functions (algorithms) for predicting the behavior of a variable at a different point in time, which factors in the slope, and the rate of change of the slope. An example of a TSES function useful in connection with the present invention is a TSES function represented by:

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2})$$

WO 02/15777

PCT/US01/25147

wherein: α is an optimizable variable which is a real number of between 0 and 1, and is adjusted based on the particular measurements obtained and the relationship between those measurements and actual results; n is an evenly spaced time interval; and y is an analyte concentration or signal converted to an analyte concentration which signal measurement is optimized to fit the results sought, e.g., to correspond with a reference analyte concentration (see, for example, 6,272,364, issued 7 August 2001; WO 99 58973, published 18 November 1999).

A "future time point" refers to the time point in the future at which the concentration of the analyte of interest or another parameter value is predicted. In preferred embodiments, this term refers to a time point that is one time interval ahead, where a time interval is the amount of time between sampling and sensing events.

2.0 MODES OF CARRYING OUT THE INVENTION

Before describing the present invention in detail, it is to be understood that this invention is not limited to particular formulations or process parameters as such may, of course, vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments of the invention only, and is not intended to be limiting.

Although a number of methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice of the present invention, the preferred materials and methods are described herein.

2.1 GENERAL OVERVIEW OF THE INVENTION

Hypoglycemia is the most important acute complication of diabetes and is a major obstacle to achieving optimal blood glucose control. Nocturnal hypoglycemia can be particularly troublesome for many patients. The research proposed here utilizes information obtained from a data stream, e.g., frequently obtained glucose values, skin conductance or temperature readings, generated by a frequent sampling glucose monitoring device, e.g., the GlucoWatch biographer system, coupled with a time-series forecasting approach, to predict incipient hypoglycemic events and to alert

WO 02/15777

PCT/US01/25147

the user.

The invention is described herein with reference to the GlucoWatch biographer system as an exemplary glucose monitoring system capable of providing frequent readings of glucose amount or concentration for a user. The GlucoWatch biographer system extracts glucose through the skin via reverse iontophoresis and measures the extracted glucose with an amperometric biosensor. Glucose readings can be obtained, for example, every twenty minutes for a twelve-hour measurement period. Large-scale clinical trials of this device in diabetic subjects have been completed (Tierney, M. J., et al., *Annals of Medicine*, 32, 632-641 (2000); Tierney, M. J., et al., *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2 (2), 197-205 (2000); Tamada, J. A., et al., *J. Am. Med. Assoc.* 282, 1839-44 (1999)).

A major disadvantage of the current paradigm of discrete blood glucose measurements for self-monitoring of blood glucose (SMBG) levels for diabetics is that the low number of measurements performed per day (on average 1.8 readings per day) is insufficient to track blood glucose excursions occurring between the measurements. More frequent monitoring is desirable both for determining the normal diurnal blood glucose profile, and for detection of hypoglycemic events. The GlucoWatch biographer system measures glucose levels every 20 minutes, and has been shown to track blood glucose levels accurately. In addition, the GlucoWatch biographer system sounds an audible alarm if the measured glucose level falls below a user-settable low glucose threshold, or if the measured glucose level falls rapidly between successive readings. Although the present GlucoWatch biographer system is able to accurately detect the presence of hypoglycemic conditions, it is not currently able to predict hypoglycemic events in advance.

Experiments performed in support of the present invention indicate methods to improve the hypoglycemic event prediction ability of the GlucoWatch biographer system by combining (i) the continual stream of glucose readings, with other physiological measures that are indicators of hypoglycemia, for example, (ii) skin temperature and/or (iii) perspiration. In a preferred embodiment, combinations of these three physiological parameters results in a more robust predictor of

WO 02/15777

PCT/US01/25147

hypoglycemia.

In addition, the method of the present invention employs a time-series forecasting algorithm. This technique uses several previous readings to predict with sufficient accuracy the glucose level a short time in the future. Therefore, this technique could be used to predict incipient hypoglycemia. The time-series forecasting algorithm has been described in co-owned, co-pending, WO 99/58973, published 18 November 1999. Predictions based on this method are combined with predictions based on the methods described above.

Accordingly, one aspect of the present invention may be summarized as follows. A series of conditional statements leading to a prediction of a hypoglycemic event are established. Such conditional statements may be based on several processes. For example, a first process, e.g., prediction of a hypoglycemic event related to information based on current blood glucose values, and/or a second process, e.g., prediction of a hypoglycemic event related to a temperature-based prediction, and/or a third process, e.g., prediction of a hypoglycemic event related to a skin conductance-based prediction. A hypoglycemic event may be predicted by any or all of these processes (or one process combining all of these processes). This information is then coupled with information from, e.g., a fourth process, such as prediction of a hypoglycemic event based on a future value predicted by a time-series algorithm. The information from several or all of these processes may then be evaluated together. The more processes that predict a hypoglycemic event the more likely that prediction of a hypoglycemic event is correct. Accordingly, combining the predictions of these processes results in a more robust predictor of hypoglycemic events.

2.2 DESCRIPTION OF AN EXEMPLARY GLUCOSE MONITORING SYSTEM

Numerous glucose monitoring systems can be used in the practice of the present invention. Typically, the monitoring system used to monitor the level of a selected glucose in a target system comprises a sampling device, which provides a sample comprising glucose, and a sensing device, which detects the amount or concentration of glucose or a signal associated with the glucose amount or

WO 02/15777

PCT/US01/25147

concentration in the sample.

An exemplary glucose monitoring system which provides frequent measurements of glucose amount or concentrations is the GlucoWatch biographer system. This system is a wearable, non-invasive glucose monitoring system that provides a glucose reading automatically every twenty minutes. The GlucoWatch biographer system has several advantages including, but not limited to, the fact that its non-invasive and non-obtrusive nature encourages more frequent glucose testing among people (or animals) with diabetes. Of greater clinical relevance is the frequent nature of the information provided. Prior to the GlucoWatch biographer system no method existed for frequent glucose measurement outside of invasive means, often requiring hospital care (Mastroiuto, J.J., and Gross, T. M., "Clinical Results from the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System" Proc. 31st Annual Oak Ridge Conference, April, 1999). The GlucoWatch biographer system provides more frequent monitoring often desired by physicians in an automatic, non-invasive, and user-friendly manner. The automatic nature of the system also allows monitoring to continue even while a user is sleeping or otherwise unable to test.

The GlucoWatch biographer system comprises: (a) iontophoretic transport of glucose across the skin to non-invasively sample the glucose, (b) an electrochemical biosensor to measure the glucose concentration, and (c) an intelligent data-processing algorithm that converts the raw biosensor signals to glucose readings while safeguarding against erroneous results through data point screening routines. These aspects of the system are briefly described below and are described more extensively in the publications referenced in the "Definitions" section, above.

The first aspect of the system is the iontophoretic extraction of glucose. Many small molecules are transported through the skin by either passive or facilitated means. Passive transport of compounds such as nicotine, estradiol, testosterone, etc. is the basis of transdermal drug delivery (skin patches). Transport through human skin can be greatly enhanced by the application of an electric field gradient. The use of a low-level electric current to enhance transport is known, generically, as iontophoresis.

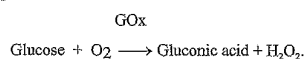
Iontophoretic transport through skin can occur in either direction (Glikfeld, P.,

WO 02/15777

PCT/US01/25147

et al., Pharm. Res. 6, 988-990 (1989)). In particular, it was shown that small molecules such as glucose, ethanol, and theophylline are readily transported through the skin into an external collection chamber. Because transport through the skin is in the opposite direction to that used in iontophoretic drug delivery, this effect was described as "reverse iontophoresis" (US Patent 5,362,307, issued Nov. 8, 1994.; US Patent 5,279,543, issued Jan. 18, 1994.; US Patent 5,730,714, issued Mar. 24, 1998). In fact, because glucose is an uncharged molecule, transport is achieved through electro-osmosis. Results obtained from analyses using the GlucoWatch biographer system showed that extracted glucose correlated closely with blood glucose (Tamada, J.A., et al., JAMA 282:1839-1844, 1999).

The second aspect of the system involves the use of an electrochemical glucose biosensor. The GlucoWatch biographer system utilizes an electro-chemical biosensor assembly to quantitate the glucose extracted through the skin. There are two biosensors in the GlucoWatch biographer system (Figure 1). Each biosensor consists of a hydrogel pad containing the enzyme glucose oxidase (GOx) and a set of electrodes. One surface of the hydrogel pad contacts the skin while the opposite surface is in contact with the biosensor and iontophoresis electrodes. The hydrogel pads serve two functions. During iontophoresis the pads serve as the electrical contacts with the skin and the collection reservoirs for the extracted glucose. During the sensing portion of the cycle, the glucose extracted through the skin reacts with the GOx in the hydrogel pads via the reaction:



The H_2O_2 produced by this reaction is then detected amperometrically at the platinum/carbon working electrode of the sensor. The integrated sensor current measured is proportional to the concentration of H_2O_2 , and ultimately to the amount of glucose extracted. The extraction and sensing portions of the cycle occur in succession, and the cycle repeats to provide a measurement of glucose every twenty minutes.

WO 02/15777

PCT/US01/25147

For convenience to the user, the GlucoWatch biographer system was developed as a miniaturized device which can be worn on the wrist, forearm, upperarm, or other body part. The GlucoWatch biographer system durable component contains electronics for the biosensors and iontophoresis, a

5 microprocessor, data storage memory, and an LCD display. Two sets of biosensors and iontophoresis electrodes are fitted onto the skin side of the device (e.g., a consumable component, the AutoSensor). A schematic diagram of the AutoSensor of the GlucoWatch biographer system is shown in Figure 1.

Referring to Figure 1, an exploded view of exemplary components comprising one embodiment of an AutoSensor for use in an iontophoretic sampling system is presented. The AutoSensor components include two biosensor/iontophoretic electrode assemblies, 104 and 106, each of which have an annular iontophoretic electrode, respectively indicated at 108 and 110, which encircles a biosensor electrode 112 and 114. The electrode assemblies 104 and 106

15 are printed onto a polymeric substrate 116 which is maintained within a sensor tray 118. A collection reservoir assembly 120 is arranged over the electrode assemblies, wherein the collection reservoir assembly comprises two hydrogel inserts 122 and 124 retained by a gel retaining layer 126 and mask layer 128. Further release liners may be included in the assembly, for example, a patient liner 130, and a plow-fold

20 liner 132. In one embodiment, the electrode assemblies comprise bimodal electrodes. A mask layer 128 (for example, as described in PCT Publication No. WO 97/10356, published 20 March 1997, and US Patent Nos. 5,735,273, 5,827,183, 6,141,573, and 6,201,979) may be present. Other AutoSensor embodiments are described in WO 99/58190, published 18 November 1999.

25 The mask and retaining layers are preferably composed of materials that are substantially impermeable to the analyte (e.g., glucose) to be detected (see, for example, U.S. Patent Nos. 5,735,273, and 5,827,183). By "substantially impermeable" is meant that the material reduces or eliminates analyte transport (e.g., by diffusion). The material can allow for a low level of analyte transport, with the

30 proviso that the analyte that passes through the material does not cause significant

WO 02/15777

PCT/US01/25147

edge effects at the sensing electrode used in conjunction with the mask and retaining layers. Examples of materials that can be used to form the layers include, but are not limited to, polyester, polyester derivatives, other polyester-like materials, polyurethane, polyurethane derivatives and other polyurethane-like materials.

5 The components shown in exploded view in Figure 1 are for use in a automatic sampling system which is configured to be worn like an ordinary wristwatch, as described, for example, in PCT Publication No. WO 96/00110, published 4 January 1996. The wristwatch housing can further include suitable electronics (e.g., one or more microprocessor(s), memory, display and other circuit components) and power
10 sources for operating the automatic sampling system. The one or more microprocessors may control a variety of functions, including, but not limited to, control of a sampling device, a sensing device, aspects of the measurement cycle (for example, timing of sampling and sensing, and alternating polarity between electrodes), connectivity, computational methods, different aspects of data
15 manipulation (for example, acquisition, recording, recalling, comparing, and reporting), etc.

The third aspect of the system is an intelligent data-processing algorithm that converts the raw biosensor signals to glucose readings while safeguarding against erroneous results through data point screening routines. The raw current data obtained
20 from the biosensors must be converted into an equivalent blood glucose value. Equations to perform this data conversion have been developed, optimized, and validated on a large data set consisting of GlucoWatch biographer and reference blood glucose readings from clinical trials on diabetic subjects (see, for example, WO 018289A1, published 6 April 2000). This data conversion algorithm is programmed
25 into a dedicated microprocessor in the GlucoWatch biographer system. The software also contains screens to exclude spurious data points that do not conform to objective, a priori criteria (e.g., data which contain noise above a certain threshold). Exemplary signal processing applications include, but are not limited to, those taught in the following U.S. Patent Nos. 6,144,869, 6,233,471, 6,180,416.

30 In addition to the two glucose biosensors, the GlucoWatch biographer system

WO 02/15777

PCT/US01/25147

also contains a temperature sensor and a skin conductivity sensor. Input from the former is used to exclude data points obtained during large thermal excursions. The skin conductivity input is used to exclude data obtained when the subject is perspiring profusely, as sweat contains glucose which may confound the value obtained for the extracted sample. Hence, these various screens reject data points that may provide false glucose information. The remaining data points are then suitable for clinical use.

The GlucoWatch biographer system is housed in a plastic case held in place, typically on the arm, with a wrist band. A single AAA battery is used as the primary power source with an additional back-up battery. The GlucoWatch biographer circuitry includes a microprocessor and a custom application specific integrated circuit (ASIC) chip containing the circuitry to run both the iontophoresis and biosensor functions. There is sufficient memory to store up to 4000 glucose readings which represents approximately three months of data with daily use. An LCD display and four push buttons on the face of the GlucoWatch biographer system comprise the user interface, and allow the user to control and customize the functions of the monitor as well as to display clock time and date, glucose readings, and GlucoWatch biographer operation status. Data can also be downloaded to a PC via a serial interface adapter.

Included in the software control is the ability for the user to select high and low glucose alert levels. If the GlucoWatch biographer system measures a glucose value outside of these alert levels, an alarm sounds to notify the user of the situation.

The disposable portion of the GlucoWatch biographer system is the AutoSensor, which contains the two sets of biosensor and iontophoresis electrodes and the corresponding hydrogel discs housed held in a pre-aligned arrangement by a mask layer. The AutoSensor snaps into the skin-side of the GlucoWatch biographer system to make the necessary electrical connections between the two portions.

The GlucoWatch biographer system also contains a thermistor to measure skin temperature, and a set of conductivity probes which rest on the surface of the skin to measure skin conductivity, a measure of perspiration. As described above, the temperature and sweat data are used in the present device to ensure that the biosensor

WO 02/15777

PCT/US01/25147

data has not been affected by large temperature excursions or perspiration during the reading period.

In another embodiment of a monitoring system, the sampling/sensing mechanism and user interface may be found on separate components (e.g., WO 00/47109, published 17 August 2000). Thus, the monitoring system can comprise at least two components, in which a first component comprises sampling mechanism and sensing mechanism that are used to extract and detect an analyte, for example, glucose, and a second component that receives the analyte data from the first component, conducts data processing on the analyte data to determine an analyte concentration and then displays the analyte concentration data. Typically, microprocessor functions (e.g., control of a sampling device, a sensing device, aspects of the measurement cycle, computational methods, different aspects of data manipulation or recording, etc.) are found in both components. Alternatively, microprocessing components may be located in one or the other of the at least two components. The second component of the monitoring system can assume many forms, including, but not limited to, the following: a watch, a credit card-shaped device (e.g., a "smart card" or "universal card" having a built-in microprocessor as described for example in U.S. Patent No. 5,892,661), a pager-like device, cell phone-like device, or other such device that communicates information to the user visually, audibly, or kinesthetically.

Further, additional components may be added to the system, for example, a third component comprising a display of analyte values or an alarm related to analyte concentration, may be employed. In certain embodiments, a delivery unit is included in the system. An exemplary delivery unit is an insulin delivery unit. Insulin delivery units, both implantable and external, are known in the art and described, for example, in U.S. Patent Numbers 5,995,860; 5,112,614 and 5,062,841. Preferably, when included as a component of the present invention, the delivery unit is in communication (e.g., wire-like or wireless communication) with the extracting and/or sensing mechanism such that the sensing mechanism can control the insulin pump and regulate delivery of a suitable amount of insulin to the

WO 02/15777

PCT/US01/25147

subject.

Advantages of separating the first component (e.g., including the biosensor and iontophoresis functions) from the second component (e.g., including some microprocessor and display functions) include greater flexibility, discretion, privacy and convenience to the user. Having a small and lightweight measurement unit allows placement of the two components of the system on a wider range of body sites, for example, the first component may be placed on the abdomen or upper arm. This wider range of placement options may improve the accuracy through optimal extraction site selection (e.g., torso rather than extremities) and greater temperature stability (e.g., via the insulating effects of clothing). Thus, the collection and sensing assembly will be able to be placed on a greater range of body sites. Similarly, a smaller and less obtrusive microprocessor and display unit (the second component) provides a convenient and discrete system by which to monitor analytes. The biosensor readouts and control signals will be relayed via wire-like or wireless technology between the collection and sensing assembly and the display unit which could take the form of a small watch, a pager, or a credit card-sized device. This system also provides the ability to relay an alert message or signal during nighttime use, for example, to a site remote from the subject being monitored.

In one embodiment, the two components of the device can be in operative communication via a wire or cable-like connection. Operative communications between the components can be wireless link, i.e. provided by a "virtual cable," for example, a telemetry link. This wireless link can be uni- or bi-directional between the two components. In the case of more than two components, links can be a combination of wire-like and wireless.

2.3 MONITORING OF GLUCOSE LEVELS

To evaluate the usefulness of the GlucoWatch biographer system in the monitoring of glucose levels, more than 90 subjects with diabetes were enrolled at three clinical sites around the United States. Subjects wore a GlucoWatch biographer

WO 02/15777

PCT/US01/25147

system on their wrist for 15 hours while in a clinical setting. Subjects entered the clinic early in the morning in a fasted state. The GlucoWatch biographer system was applied and a "warm-up" procedure of 175 minutes was initiated. At the end of the warm-up period, the subjects took a single finger-stick blood glucose measurement which they used to calibrate the GlucoWatch biographer readings. From that point on, the GlucoWatch biographer system took three measurements per hour for the remainder of the study. All data were stored internally (i.e., in the biographer's memory). In addition, two standard blood measurements were obtained at 0 and 40 minutes during each hour. Thus, there were as many as 36 GlucoWatch biographer data points and 24 matching blood data points obtained from each subject.

The GlucoWatch biographer readings and blood data were then transferred into a computer for algorithm development and subsequent data analysis. The data were randomly divided into two groups. The data from one part of the data set (46 GlucoWatch biographer systems) were used to "train" the algorithm (the Mixtures of Experts algorithm, see, for example, WO 018289A1, published 6 April 2000), that is, to determine the optimal functional form and parameter set needed to minimize the error between the GlucoWatch biographer system-predicted glucose values and blood glucose values. The optimized algorithm was then used to predict the GlucoWatch biographer system values for all subsequent data. This "out of sample" prediction technique diminished bias and demonstrated the universal nature of the algorithm. Data from one individual is shown in Figure 2.

The result of this analysis for the 109 GlucoWatch biographer systems in the "out of sample" test group showed a time-delay of about 15 minutes between the extracted glucose relative to the blood glucose. Using the paired GlucoWatch biographer measurement-blood measurement data, an average correlation coefficient of 0.88 was obtained, and 97% of the results fell in the clinically acceptable regions of the Clarke Error Grid Analysis (Clarke, W.L., et al., Diabetes Care 10:622-628 (1987)). In addition, the mean absolute error was 15.6%. Less than 8% of the data were removed by the "temperature", "sweat" and "noise" data integrity screens. These and other statistical analyses suggested that the GlucoWatch biographer system

WO 02/15777

PCT/US01/25147

is comparable to commercially available blood monitoring devices over a broad range of values (40 to 400 mg/dL in these studies).

The clinical results cited above clearly demonstrate that the GlucoWatch biographer system tracks glucose in human subjects with diabetes.

5

2.4 TEMPERATURE AND PERSPIRATION AS INDICATORS OF HYPOGLYCEMIA

Preliminary tests of the correlation between skin temperature and skin conductivity, and hypoglycemic blood glucose levels were performed on data from one clinical trial. Temperature and perspiration data from the GlucoWatch biographer system were analyzed for a total of 213 GlucoWatch biographer system applications on 121 diabetic subjects. This data set consists of the temperature, perspiration measurement and reference blood glucose value for 5346 GlucoWatch biographer measurement cycles. For this trial, the subjects were tested in a clinical setting, but were allowed general freedoms simulating a home environment.

In order to determine whether a correlation existed between skin temperature and perspiration, and hypoglycemia, the data were sorted into reference blood glucose range bins from < 40 mg/dL to 240 mg/dL. The minimum skin temperature for each measurement cycle in each bin was averaged and plotted in Figure 3. As can be seen from the results presented in the figure, the skin temperature as measured by the GlucoWatch biographer system is lower than average when the reference blood glucose is lower than 120 mg/dL, and is lowest when the blood glucose is in the lowest hypoglycemic range. This preliminary result demonstrated a correlation between lower average skin temperature and hypoglycemic blood glucose levels.

Accordingly, in one aspect of the present invention, one of the parameters that may be used for the prediction of a hypoglycemic event is a below average skin temperature. Ideally, an average skin temperature is determined for each subject by collecting a skin temperature reading data set over an extended period of time (e.g., days, weeks, or months). An associated standard deviation and/or average variation may be associated with the average skin temperature using standard statistical

WO 02/15777

PCT/US01/25147

methods applied to the skin temperature reading data set. The average temperature may also be associated with the time of day, for example, the day broken down into 1-8 hour increments (including all time values in the range, e.g., 2.5 hours) in order to account for normal skin temperature variations associated, for example, with a mid-day time period and a sleep time period. Such associations may be established employing standard statistical manipulations, such as trend analysis or multivariate analysis of variance. Further, using trend analysis or the TSES equation described herein, based on a series of skin temperature readings, a skin temperature reading at a future time point could be predicted or extrapolated. In one aspect of the present invention, the skin temperature reading parameter, when below average body temperature for the subject, is an indicator of a possible hypoglycemic event. As noted above, a standard deviation (and/or variance) may be associated with the average body temperature of the subject to provide a reference range. When the body temperature of the subject falls below such a reference range (taking into account statistical variation, such as standard deviation), that is an indicator of a possible hypoglycemic event. For example, for the cumulative data presented in Figure 3, such a reference range may be $31^{\circ}\text{C} \pm 0.05^{\circ}\text{C}$ (or more generally stated, average body temperature of the subject plus/minus the standard deviation or variance associated with the average body temperature). Confidence intervals may also be used to establish such ranges.

Similarly, if a decreasing body temperature trend is detected (for example, using a regression analysis or other trend analysis) such a trend of decreasing body temperature may be used as an indicator of a hypoglycemic event.

In another aspect, fluctuations of body temperature may be used as an indicator of a hypoglycemic event: for example, such fluctuations may be determined relative to a reference range.

The data from the skin conductivity sensor on the GlucoWatch biographer system was plotted in a similar manner. The GlucoWatch biographer skin conductivity measurement was converted to an arbitrary scale from 0 - 10. For data integrity screening purposes, skin conductivity readings above 1 were considered an

WO 02/15777

PCT/US01/25147

indication of perspiration occurring. Figure 4 shows the average skin conductivity reading for all the measurement cycles within each reference blood glucose range. The trend was relatively flat over the euglycemic and hyperglycemic ranges with the three highest averages occurring in the < 40 mg/dL, 40 - 59 mg/dL, and 60 - 79 mg/dL ranges in the hypoglycemic region, indicating a higher degree of perspiration in the hypoglycemic region.

The data shown in Figure 4 was presented in a different manner by taking the percentage of all readings with skin conductivity readings greater than one (therefore, above the a priori determined perspiration threshold) and plotting them with reference to the same reference blood glucose ranges (see Figure 5). The data presented in Figure 5 showed pronounced increase in the percentage of positive perspiration indications in the hypoglycemic regions below 60 mg/dL.

Accordingly, in one aspect of the present invention, one of the parameters that may be used for the prediction of a hypoglycemic event is an above or below average sweat sensor reading (i.e., skin conductance). In one embodiment of the present invention, skin conductance above a predetermined perspiration threshold (or range) is a predictor of a hypoglycemic event (see, for example, reference data in Figures 4 and 5). Ideally an average skin conductance reading is determined for each subject by collecting a skin conductance reading data set over an extended period of time (e.g., days, weeks, or months). An associated standard deviation and/or average variation may be associated with the average skin conductance using standard statistical methods applied to the skin conductance reading data set. The average skin conductance may also be associated with the time of day; for example, the day broken down into 1-8 hour increments (including all time values in the range, e.g., 2.5 hours) in order to account for normal skin conductance variations associated, for example, with a mid-day time interval and a sleep interval. Such associations may be established employing standard statistical manipulations, such as trend analysis or multivariate analysis of variance. Further, using trend analysis or the TSES equation described herein, based on a series of skin conductance readings, a skin temperature reading at a future time point could be predicted or extrapolated. In one aspect of the

WO 02/15777

PCT/US01/25147

present invention, the skin conductance reading parameter, when above or below average skin conductance for the subject, is an indicator of a possible hypoglycemic event. As noted above, a standard deviation (and/or variance) may be associated with the average skin conductance of the subject to provide a reference range. When the skin conductance of the subject falls outside of such a reference range (taking into account statistical variation, such as standard deviation), that is an indicator of a possible hypoglycemic event. For example, for the cumulative data presented in Figure 4, such a reference range may a skin conductance reading of 0.15 ± 0.025 average sweat sensor reading (or more generally stated, average skin conductance of the subject plus/minus the standard deviation or variance associated with the average skin conductance). Confidence intervals may also be used to establish such ranges.

Similarly, if an increasing or decreasing skin conductance trend is detected (for example, using a regression analysis or other trend analysis) such a trend of increasing or decreasing skin conductance may be used as an indicator of a hypoglycemic event.

In another aspect, fluctuations of skin conductance may be used as an indicator of a hypoglycemic event: for example, such fluctuation can be determined relative to a reference range.

Body temperature (or body temperature trends) and/or skin conductance (or skin conductance trends) can be used together or singly as parameters useful for the prediction of a hypoglycemic event. Typically, use of such a parameter is coupled with the time series forecasting method described below.

Threshold values (or ranges of values) for selected parameters may be employed in the prediction of hypoglycemic events. Such threshold values can be established, for example, based on review and analysis of a record of the subject's glucose values, body temperature and skin conductance. A statistical program can be used to provide correlations between known hypoglycemic events (from the subject's record, which is created using a glucose monitoring device capable of providing frequent glucose, temperature, and skin conductance readings) and the selected parameters. Such statistical programs are known in the art and include, for example,

WO 02/15777

PCT/US01/25147

decision tree and ROC analysis (see below).

2.5 TIME SERIES FORECASTING

Time-series forecasting, the prediction of future values of a variable from past observations, is a procedure used for extrapolation of data series. There are a number of methods that may be used for time-series forecasting, including, but not limited to, the following: extrapolation of linear or polynomial regression, autoregressive moving average, and exponential smoothing.

A method for time-series forecasting, called Taylor Series Exponential Smoothing (TSES) has been developed and was disclosed in co-owned, co-pending WO 99/58973, published 18 November 1999. In one embodiment, this method utilized the data points from the previous 60 minutes, as well as the associated first and second derivative values to predict the value of the next data point. The method of exponential smoothing calculates the predicted value of a variable y at time $n+1$ as a function of that variable at the current time n , as well as at two previous times $n-1$ and $n-2$. The equation that is typically used for the case of evenly spaced time points is shown as equation (1) below.

$$y_{n+1} = \beta y_n + \beta(1-\beta)y_{n-1} + \beta(1-\beta)^2 y_{n-2} \quad (1)$$

In this equation, β is an empirical parameter obtained from experimental data which is typically between 0 and 1.

An improvement to equation (1) is as follows: First, there is a resemblance between equation 1 and a Taylor Series expansion, shown as equation (2).

$$f(x) = f(a) + f'(a)(x-a) + \frac{f''(a)(x-a)^2}{2!} + \dots + \frac{f^{(n-1)}(a)(x-a)^{(n-1)}}{(n-1)!} \quad (2)$$

Accordingly, the variable y_{n-1} was replaced by y'_n (the first derivative at y_n with

WO 02/15777

PCT/US01/25147

respect to time) and y_{n-2} was replaced by $\frac{y_n''}{2}$ (the second derivative at y_n with respect to time) to give equation (3),

$$y_{n+1} = \beta y_n + \beta(1-\beta)y_n' + \frac{\beta(1-\beta)^2}{2} y_n'' \quad (3)$$

5

where the derivatives are calculated by the following two equations:

$$y_n' = \frac{y_n - y_{n-1}}{\Delta t} \quad (4)$$

10

$$y_n'' = \frac{y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}}{\Delta t^2} \quad (5)$$

and Δt is the equally spaced time interval.

The analogy between equation (3) and the Taylor Series, equation (2), can be further improved by dividing the right hand side of equation (3) by β to give equation (6) where the definition $\alpha = 1 - \beta$ is used.

15

$$y_{n+1} = y_n + \alpha y_n' + \frac{\alpha^2}{2} y_n'' \quad (6)$$

Substituting equations (4) and (5) into equation (6), gives the final expression of the Taylor Series Exponential Smoothing (TSES) equation as:

20

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

The TSES equation is essentially an exponentially smoothed moving average Taylor series expansion using the first two terms of the Taylor series. This technique may be adapted to work with the measurements produced by the GlucoWatch

25

WO 02/15777

PCT/US01/25147

biographer system to predict glucose levels at least one measurement cycle ahead (WO 99/58973, published 18 November 1999).

2.6 IMPROVED PREDICTION OF HYPOGLYCEMIC EVENTS

5 The present invention comprises methods for the improved ability to predict hypoglycemia which include a two-fold approach. First, additional physiological data, namely skin temperature and skin conductivity, are used in combination with frequent glucose value readings (obtained, for example, using the GlucoWatch biographer system) to produce a more robust prediction algorithm than may be
10 achieved by using any of the variables alone. Second, a time-series forecasting technique is used in conjunction with a data stream comprising frequent glucose measurements (obtained, for example, using the GlucoWatch biographer system) to predict future glucose levels and provide an early warning of incipient hypoglycemic events. The synergy of these two different approaches provides an improved ability to
15 predict hypoglycemia events.

2.7 INCORPORATION OF SWEAT AND TEMPERATURE MEASUREMENTS INTO A HYPOGLYCEMIA PREDICTION ALGORITHM

A data set consisting of approximately 16,000 pairs of GlucoWatch biographer
20 data and reference blood glucose values for approximately 450 diabetic patients has been generated in support of the present invention. Both Type 1 and Type 2 diabetics with a wide variety of demographic backgrounds are represented in this data set. The data set may be used as a test bed for developing and refining the incorporation of the skin temperature and conductivity readings into a hypoglycemia predictive algorithm.
25 The data set is sufficiently large to enable a hypoglycemia predictive algorithm to be trained on a randomized subset of data, and tested on a separate "out of sample" subset. Using this set of raw data, GlucoWatch biographer system outputs can be produced using an emulator program which completely mimics the device operation. The skin temperature and conductivity readings are incorporated into a hypoglycemia
30 alert function in the emulator, and the simulated results (glucose readings, occurrence

WO 02/15777

PCT/US01/25147

of hypoglycemia alert soundings, etc.) are recorded and predictive efficacy evaluated.

A number of different functions are evaluated for their ability to correctly predict hypoglycemia using the skin temperature, skin conductivity, and glucose data.

The preliminary data presented in Figures 3-5 and described above represent the simplest of these functions, that is, use of the discrete data points at each GlucoWatch biographer measurement cycle. More complex algorithms may utilize, for example, variation of the temperature and conductivity parameters from a sliding average baseline value, monitoring of trends in these parameters, or more complex neural network approaches.

10 Numerous suitable estimation techniques useful in the practice of the invention are known in the art. These techniques may be used to provide correlation factors (e.g., constants), which correlation factors are then used in a mathematical transformation to obtain a measurement value indicative of a hypoglycemic event. In particular embodiments, the hypoglycemic predictive algorithm may apply
15 mathematical, statistical and/or pattern recognition techniques to the problem of signal processing in chemical analyses, for example, using neural networks, genetic algorithm signal processing, linear regression, multiple-linear regression, principal components analysis of statistical (test) measurements, decision trees, or combinations thereof. The structure of a particular neural network algorithm used in the practice of
20 the invention may vary widely; however, the network may, for example, contain an input layer, one or more hidden layers, and one output layer. Such networks can be trained on a test data set, and then applied to a population. There are many suitable network types, transfer functions, training criteria, testing and application methods which will occur to the ordinarily skilled artisan upon reading the instant
25 specification. One such evaluation method is a Mixtures of Experts algorithm (see, for example, WO 018289A1, published 6 April 2000; U.S. Patent No. 6,180,416, issued 30 January 2001). In a Mixtures of Experts algorithm, skin conductance and/or body temperatures can be included as parameters to provide more accurate prediction of blood glucose and, in particular, more accurate prediction of potential
30 hypoglycemic events.

WO 02/15777

PCT/US01/25147

One method to evaluate the effectiveness of a proposed hypoglycemia alert function examines each set of paired GlucoWatch biographer/reference blood points to determine whether the hypoglycemia alert function correctly predicted the presence or absence of hypoglycemia. The number of false positives (prediction of
5 hypoglycemia when none existed) or false negatives (missing hypoglycemia when it did exist) is tabulated and used to calculate the sensitivity and specificity of the alert function.

A second analysis anticipates that each hypoglycemic episode can be predicted by several readings in the continual data stream of the GlucoWatch biographer
10 system. For such an analysis, the number of hypoglycemic events predicted (and not predicted) by the hypoglycemia alert function of GlucoWatch biographer system is tabulated and used to calculate the predictive value of the hypoglycemia alert function. Using such approaches the hypoglycemia alert function is optimized on a pre-existing data set and is then tested in clinical trials on diabetic patients.

15 Accordingly, the incorporation of data from the sweat and temperature probes into the glucose-level prediction algorithm is tested using the existing clinical database. Optimization of the algorithm parameters is performed to minimize error in the glucose readings and maximize the accuracy of the hypoglycemia alarm function.

20 2.8 TIME-SERIES FORECASTING ALGORITHM

The GlucoWatch biographer system's ability to acquire glucose data on a frequent basis creates a large database heretofore unavailable to a patient or clinician. The time-series forecasting algorithm described above uses a series of closely spaced glucose readings to "forecast" a future reading. This algorithm provides an early
25 warning of incipient hypoglycemic events, the most serious acute complication for diabetics.

An adaptive neural network technology may be combined with this time forecasting concept to provide a system that is customized to an individual patient's physiology. This process involves training the neural network with a sufficient
30 number of paired monitor and reference blood glucose values from a given patient. In

WO 02/15777

PCT/US01/25147

this way, the neural network "learns" the patterns in an individual's blood glucose changes. This approach reduces error in the prediction of hypoglycemia events.

Optimization of forecasting algorithms is carried out using the "data mining" approach essentially as described above to investigate the skin temperature-
5 conductivity data. The time-series forecasting algorithms are trained and tested on the data set of GlucoWatch biographer system values and corresponding blood glucose reference values obtained during clinical trials and described above. Various statistical measures of accuracy are used to evaluate and optimize forecasting algorithms including difference statistics (mean error, mean relative error, mean absolute error),
10 RMS error, and the Clarke Error Grid Analysis. The optimized forecasting algorithm is then prospectively tested in clinical trials essentially as follows.

Initial clinical trials are conducted with non-diabetic volunteers in order to verify that the modified GlucoWatch biographer systems function properly. Such trials also provide an early assessment of the capabilities of the hypoglycemia alert
15 function. The clinical protocol is essentially performed as follows. A 100 gram oral glucose tolerance test (OGTT) has historically predicted device performance in a population of subjects with diabetes. In addition, following OGTT, after the glucose peak, non-diabetic subjects can achieve blood glucose levels as low as 50-70 mg/dL from endogenous insulin production, thus providing data to test the prediction of
20 hypoglycemia. Moreover, since one subject may wear multiple GlucoWatch biographer systems, meaningful data may be obtained with as few as 10 subjects.

Following trials with non-diabetic subjects, the modified GlucoWatch biographer system comprising an improved hypoglycemic alert function is tested on subjects with diabetes. Typically, results from a minimum of 20 subjects over at least
25 five consecutive days are used to generate data sufficient to develop and optimize the algorithms. The demographic profile of the subjects included in these clinical trials is diverse, as it is beneficial to investigate performance on as wide a demographic sample as possible. These trials typically study subjects with both Type 1 and Type 2 in relatively equal numbers. Male and female subjects are represented fairly evenly.
30 The subject population has a wide range of ages. The ethnic background of a typical

WO 02/15777

PCT/US01/25147

large clinical trial is shown below in Table 1 as an example where 120 of the subjects are female and 111 were male. Typically the test population comprises subjects 18 years or older.

Table 1

American Indian or Alaskan Native	Asian or Pacific Islander	Black, not of Hispanic Origin	Hispanic	White, not of Hispanic Origin	Other or Unknown	Total
1	1	24	36	166	3	231

5

The general design of the study day is as follows. The subjects arrive at the clinic in the morning having fasted from midnight the night before, and having not taken their morning insulin injection. Two GlucoWatch biographer systems are applied to the subject's arm, synchronized with clock time, and started. Over the course of the study (approximately 15 hours), capillary blood samples are obtained twice per hour, and measured with a reference method for comparison with the GlucoWatch biographer measurements. During the course of the measurement period, insulin dosing is adjusted by the investigator to achieve mildly hypoglycemic and hyperglycemic glucose levels. The targeted blood glucose range is 40 - 450 mg/dL. At the end of the 15 hour study, the GlucoWatch biographer systems are removed by laboratory personnel.

10

15

The data collected from each patient consists of demographic information, medical screening data, reference blood glucose measurements, and GlucoWatch biographer system measurements. These data are used for the purposes of evaluating the hypoglycemic prediction algorithm.

20

Accordingly, the optimum time-series algorithm model and variables to be used in the model are determined by "training" and testing on a large database of clinical GlucoWatch biographer system data. The algorithm is optimized to minimize error in the glucose readings and maximize the accuracy of the hypoglycemia alarm function. This optimized time-series prediction model is combined with one or more predictions of hypoglycemic events, e.g., using a sweat and temperature probe based

25

WO 02/15777

PCT/US01/25147

predictive algorithm, as described above. The hypoglycemic predictive approach described herein utilizes information obtained from a data stream, e.g., frequently obtained glucose values, skin conductance or temperature readings, generated by a frequent sampling glucose monitoring device, e.g., the GlucoWatch biographer system, coupled with a time-series forecasting approach, to predict incipient hypoglycemic events and to alert the user.

One or more microprocessors may be used to coordinate the functions of the sampling device, sensing device, and predictive algorithms. Such a microprocessor generally uses a series of program sequences to control the operations of the sampling device, which program sequences can be stored in the microprocessor's read only memory (ROM). Embedded software (firmware) controls activation of measurement and display operations, calibration of analyte readings, setting and display of high and low analyte value alarms, display and setting of time and date functions, alarm time, and display of stored readings. Sensor signals obtained from the sensor electrodes can be processed before storage and display by one or more signal processing functions or algorithms which are stored in the embedded software. The microprocessor can also include an electronically erasable, programmable, read only memory (EEPROM) for storing calibration parameters, user settings and all downloadable sequences. A serial communications port may be used to, for example, allow the monitoring device to communicate with associated electronics, for example, wherein the device is used in a feedback control application to control a pump for delivery of a medicament such as insulin (using, e.g., an insulin pump).

Accordingly, one aspect of the present invention provides a method for predicting a hypoglycemic event in a subject. Typically, a threshold glucose value or range of glucose values is determined that corresponds to a hypoglycemic event. Symptom producing low plasma glucose levels vary in individuals and in different physiological states. Abnormally low plasma glucose is usually defined as less than or equal to about 50 mg/dL in men, about 45 mg/dL in women, and about 40 mg/dL in infants and children. The methods of the present invention for prediction of a hypoglycemic event are, generally, to avoid glucose levels dropping to such low

WO 02/15777

PCT/US01/25147

levels in the subject. Accordingly, a threshold for a glucose measurement value indicative of a hypoglycemic event may be set higher (e.g., between about 80 to about 100 mg/dL) in order to give the subject more time to respond and prevent glucose levels from dropping into the hypoglycemic range. Further, at least one threshold parameter value (or range of values) that is correlated with a hypoglycemic event is also determined, for example where the parameter is skin conductance reading or body temperature reading.

A series of glucose measurement values at selected time intervals is obtained using a selected glucose sampling system (for example, the GlucoWatch biographer). Using the series of measurements, typically a series of at least three glucose measurement values, a glucose measurement value at a further time interval (e.g., $n+1$, where the last glucose measurement value of the series was n) subsequent to the series of measurement values is predicted. This predicted glucose measurement value can be obtained, for example, using the time series forecasting method described above. Other predictive algorithms may be used as well.

In addition, another parameter value or trend of parameter values is measured concurrently, simultaneously, or sequentially with the obtaining of the series of glucose measurement values. Skin conductance and body temperature are two preferred parameters. Either the parameter value (for example at time point n , or a predicted value for the parameter at a later time point, for example, $n+1$) or trend of parameter values are compared with a threshold parameter value (or range of values) to determine whether the measured parameter value or trend of parameter values is suggestive of a hypoglycemic event. A hypoglycemic event is predicted for the subject when both (i) comparing the predicted glucose measurement value to the threshold glucose value indicates a hypoglycemic event at time interval $n+1$, and (ii) comparing said parameter with said threshold parameter value indicates a hypoglycemic at time interval n or $n+1$. Typically one or more microprocessors are programmed to control data acquisition (e.g., the glucose measurement cycle and obtaining of skin conductance and/or body temperature readings) by being programmed to control devices capable of collecting the required data points. The

WO 02/15777

PCT/US01/25147

one or more microprocessors also typically comprise programming for algorithms to control the various predictive and comparative methods.

2.9 PREDICTION OF HYPOGLYCEMIC EVENTS USING A DECISION TREE

5 MODEL

In one aspect of the present invention, the method for prediction of hypoglycemic events employs a decision tree (also called classification tree) which utilizes a hierarchical evaluation of thresholds (see, for example, J.J. Oliver, et. al, in Proceedings of the 5th Australian Joint Conference on Artificial Intelligence, pages 10 361-367, A. Adams and L. Sterling, editors, World Scientific, Singapore, 1992; D.J. Hand, et al., Pattern Recognition, 31(5):641-650, 1998; J.J. Oliver and D.J. Hand, Journal of Classification, 13:281-297, 1996; W. Buntine, Statistics and Computing, 2:63-73, 1992; L. Breiman, et al., "Classification and Regression Trees" Wadsworth, Belmont, CA, 1984; C4.5: Programs for Machine Learning, J. Ross Quinlan, The 15 Morgan Kaufmann Series in Machine Learning, Pat Langley, Series Editor, October 1992, ISBN 1-55860-238-0). Commercial software for structuring and execution of decision trees is available (e.g., CART (5), Salford Systems, San Diego, CA; C4.5 (6), RuleQuest Research Pty Ltd., St Ives NSW Australia; and Dgraph (1,3), Jon Oliver, Cygnus, Redwood City, CA) and may be used in the methods of the present invention 20 in view of the teachings of the present specification. A simple version of such a decision tree is to choose a threshold current glucose value reading, a threshold body temperature value, and a threshold skin conductance (sweat) value. If a current (or predicted) glucose value reading is equal to or below the threshold glucose value, then the body temperature is evaluated. If the body temperature is below the threshold 25 body temperature value, then skin conductance is evaluated. If skin conductance is greater than the threshold skin conductance value, then a hypoglycemic event is predicted.

For example, a first level decision is made by the algorithm based on the most recent glucose value obtained by the monitoring device compared to initial thresholds 30 that may indicate a hypoglycemic event. For example, the algorithm may compare

WO 02/15777

PCT/US01/25147

the current blood glucose value (time=n) or a predicted glucose value (time=n+1) to a threshold value (e.g., 100 mg/dL). If the glucose value is greater than the threshold value then a decision is made by the algorithm to continue monitoring. If the glucose level is less than or equal to the threshold glucose level then the algorithm continues
5 with the next level of the decision tree.

The next level of the decision tree may be an evaluation of the subject's body temperature reading at time (n), which is compared to a threshold body temperature. For example, if the body temperature is greater than the threshold body temperature (e.g., 33.95°C) then a decision is made by the algorithm to continue monitoring. If
10 the body temperature is less than or equal to the threshold the threshold body temperature (e.g., 33.95°C) then the algorithm continues with the next level of the decision tree.

The next level of the decision tree may be an evaluation of the subject's skin conductance reading at time (n), which is compared to a threshold skin conductance. For example, if the skin conductance (i.e., sweat reading) is less than the threshold skin conductance (e.g., 0.137 sweat sensor reading) then a decision is made by the algorithm to continue monitoring. If the skin conductance is greater than or equal to the threshold skin conductance then the algorithm predicts a hypoglycemic event.
15

The decision tree could be further elaborated by adding further levels. For example, after a determination that a hypoglycemic event is possible the next glucose level can be evaluated to see if it is above or below the threshold value. Both body temperature and skin conductance could be tested as above once again to confirm the prediction of a hypoglycemic event.
20

The most important attribute is typically placed at the root of the decision tree. In one embodiment of the present invention the root attribute is the current glucose reading. In another embodiment, a predicted glucose reading at a future time point may be the root attribute. Alternatively, body temperature or skin conductance could be used as the root attribute.
25

Further, thresholds need not be established a priori. The algorithm can learn from a database record of an individual subject's glucose readings, body temperature,
30

WO 02/15777

PCT/US01/25147

and skin conductance. The algorithm can train itself to establish threshold values based on the data in the database record using, for example, a decision tree algorithm.

Further, a decision tree may be more complicated than the simple scenario described above. For example, if skin conductance (i.e., sweat) is very high the
5 algorithm may set a first threshold for the body temperature which is higher than normal, if the skin conductance reading is medium, the algorithm might set a relatively lower body temperature threshold, etc.

By selecting parameters (e.g., current or future glucose reading, body temperature, skin conductance) and allowing the algorithm to train itself based on a
10 database record of these parameters for an individual subject, the algorithm can evaluate each parameter as independent or combined predictors of hypoglycemia. Thus, the hypoglycemia prediction model is being trained and the algorithm determines what parameters are the most important indicators. A decision tree may be learnt in an automated way from data using an algorithm such as a recursive
15 partitioning algorithm. The recursive partitioning algorithm grows a tree by starting with all the training examples in the root node. The root node may be "split," for example, using a three-step process as follows. (1) The root node may be split on all the attributes available, at all the thresholds available (e.g., in a training database). To each considered split a criteria is applied (such as, GINI index, entropy of the data, or
20 message length of the data). (2) An attribute (A) and a threshold (T) are selected which optimize the criteria. This results in a decision tree with one split node and two leaves. (3) Each example in the training database is associated with one of these two leaves (based on the measurements of the training example). Each leaf node is then recursively split using the three-step process. Splitting is continued until a stopping
25 criteria is applied. An example of a stopping criteria is if a node has less than 50 examples from the training database that are associated with it.

In a further embodiment, at each level of the decision in the decision tree, the algorithm software can associate a probability with the decision. The probabilities at each level of decision can be evaluated (e.g., summed) and the cumulative probability
30 can be used to determine whether to set off an alarm indicating a hypoglycemic event.

WO 02/15777

PCT/US01/25147

Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis can be applied to decision tree analysis described above. ROC analysis is another threshold optimization means. It provides a way to determine the optimal true positive fraction, while minimizing the false positive fraction. A ROC analysis can be used to compare two classification schemes, and determine which scheme is a better overall predictor of the selected event (e.g., a hypoglycemic event); for example, a ROC analysis can be used to compare a simple threshold classifier with a decision tree. ROC software packages typically include procedures for the following: correlated, continuously distributed as well as inherently categorical rating scale data; statistical comparison between two binormal ROC curves; maximum likelihood estimation of binormal ROC curves from set of continuous as well as categorical data; and analysis of statistical power for comparison of ROC curves. Commercial software for structuring and execution of ROC is available (e.g., Analyse-It for Microsoft Excel, Analyse-It Software, Ltd., Leeds LS12 5XA, England, UK; MedCalc®, MedCalc Software, Mariakerke, Belgium; AccuROC, Accumetric Corporation, Montreal, Quebec, CA).

Related techniques that can be applied to the above analyses include, but are not limited to, Decision Graphs, Decision Rules (also called Rules Induction), Discriminant Analysis (including Stepwise Discriminant Analysis), Logistic Regression, Nearest Neighbor Classification, Neural Networks, and Naïve Bayes Classifier.

Although preferred embodiments of the subject invention have been described in some detail, it is understood that obvious variations can be made without departing from the spirit and the scope of the invention as defined by the appended claims.

WO 02/15777

PCT/US01/25147

What Is Claimed Is:

1. A method for predicting a hypoglycemic event in a subject, said method
 - 5 comprising,
 - determining (i) a threshold glucose value that corresponds to said hypoglycemic event, and (ii) at least one threshold parameter value that is correlated with said hypoglycemic event, wherein the parameter is either skin conductance readings or temperature readings,
 - 10 obtaining a series of glucose measurement values at selected time intervals using a method comprising
 - extracting a sample comprising glucose from the subject using a transdermal sampling system that is in operative contact with a skin or mucosal surface of said subject;
 - 15 obtaining a raw signal from the extracted glucose, wherein said raw signal is specifically related to glucose amount or concentration in the subject;
 - correlating the raw signal with a glucose measurement value indicative of the amount or concentration of glucose present in the subject at the time of extraction;
 - 20 repeating said extracting, obtaining, and correlating to provide a series of measurement values at selected time intervals, wherein the sampling system is maintained in operative contact with the skin or mucosal surface of said subject during said extracting, obtaining, and correlating to provide for frequent glucose measurements;
 - 25 predicting a measurement value at a further time interval subsequent to said series of measurement values, said further time interval represented as $n+1$; and
 - 30 comparing said predicted measurement value to said threshold glucose value, wherein a measurement value lower than the threshold

WO 02/15777

PCT/US01/25147

- value is designated to be hypoglycemic;
measuring a parameter value or trend of parameter values concurrently,
simultaneously, or sequentially with said obtaining of the series of measurement
values, wherein the parameter value or trend of parameter values is reflective of either
5 skin conductance readings or temperature readings of the subject, and comparing said
parameter value or trend of parameter values with said threshold parameter value to
determine whether said parameter value or trend of parameter values indicates a
hypoglycemic event; and
predicting a hypoglycemic event in said subject when both (i) comparing said
10 predicted measurement value to said threshold glucose value indicates a
hypoglycemic event at time interval n+1, and (ii) comparing said parameter with said
threshold parameter value indicates a hypoglycemic event.
2. The method of claim 1, wherein the selected time intervals are evenly
15 spaced.
3. The method of claim 1, wherein the series of measurement values
comprises three or more discrete values.
- 20 4. The method of claim 3, wherein the further time interval n+1 occurs one
time interval after the series of measurement values.
5. The method of claim 1, wherein both skin conductance readings and
temperature readings are used to predict the likelihood of a hypoglycemic event at
25 time interval n+1.
6. The method of claim 3, wherein said predicting of the measurement value
at a further time interval is carried out using said series of three or more measurement
values in a series function represented by:

WO 02/15777

PCT/US01/25147

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

wherein y is the measurement value of glucose, n is the time interval between measurement values, and α is a real number between 0 and 1.

- 5 7. The method of claim 6, wherein the series function is used to predict the value of y_{n+1} and the time interval $n+1$ occurs one time interval after the series of measurement values is obtained.
- 10 8. The method of claim 1, wherein said sampling system comprises a sweat probe and said skin conductance readings are obtained using said sweat probe.
9. The method of claim 1, wherein said sampling system comprises a temperature probe and said temperature readings are obtained using said temperature probe.
- 15 10. The method of claim 1, wherein said sample is extracted from the subject into one or more collection reservoir to obtain an amount or concentration of glucose in a reservoir.
- 20 11. The method of claim 10, wherein the one or more collection reservoirs are in contact with the skin or mucosal surface of the subject and the sample is extracted using an iontophoretic current applied to said skin or mucosal surface.
- 25 12. The method of claim 11, wherein at least one collection reservoir comprises an enzyme that reacts with the extracted glucose to produce an electrochemically detectable signal.
13. The method of claim 11, wherein said enzyme is glucose oxidase.

WO 02/15777

PCT/US01/25147

14. The method of claim 1, wherein said obtaining of the series of glucose measurement values is performed using a near-IR spectrometer.

15. A glucose monitoring system for measuring glucose in a subject, said system comprising, in operative combination:

a sensing mechanism in operative contact with the subject or with a glucose-containing sample extracted from the subject, wherein said sensing mechanism obtains a raw signal specifically related to glucose amount or concentration in the subject;

10 a device to obtain either skin conductance readings or temperature readings from the subject, and

one or more microprocessors in operative communication with the sensing mechanism, wherein said microprocessors comprise programming to (i) control the sensing mechanism to obtain a series of raw signals at selected time intervals, (ii)

15 correlate the raw signals with measurement values indicative of the amount or concentration of glucose present in the subject to obtain a series of measurement values, (iii) predict a measurement value at a further time interval, which occurs after the series of measurement values is obtained, (iv) compare said predicted measurement value to a predetermined value, wherein a predicted measurement value
20 lower than the predetermined value is designated to be hypoglycemic, (v) control the device for measuring skin conductance readings or temperature readings of the subject, (vi) compare said skin conductance readings or temperature readings with a threshold parameter value or trend of parameter values to determine whether said skin conductance readings or temperature readings indicate a hypoglycemic event; and
25 (vii) predict a hypoglycemic event in said subject when both (a) comparing said predicted measurement value to said threshold glucose value indicates a hypoglycemic event at time interval $n+1$, and (b) comparing said skin conductance readings or temperature readings with a threshold parameter value or trend of parameter values indicates a hypoglycemic event.

30

WO 02/15777

PCT/US01/25147

16. The monitoring system of claim 15, wherein the sensing mechanism comprises a biosensor having an electrochemical sensing element.

17. The monitoring system of claim 15, wherein the sensing mechanism
5 comprises a near-IR spectrometer.

18. The monitoring system of claim 15, wherein said device to obtain said skin conductance readings is a sweat probe.

10 19. The monitoring system of claim 15, wherein said device to obtain said temperature readings is a temperature probe.

20. The monitoring system of claim 15, wherein the selected time intervals are evenly spaced.

15 21. The monitoring system of claim 15, wherein the series of measurement values obtained comprises three or more discrete values.

22. The monitoring system of claim 21, wherein the further time interval
20 occurs one time interval after the series of measurement values.

23. The monitoring system of claim 15, wherein both skin conductance readings and temperature readings are used to predict the likelihood of a hypoglycemic event at the further time interval.

25 24. The monitoring system of claim 21, wherein said predicting of a measurement value at a further time interval is carried out using said series of three or more measurement values in a series function represented by:

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

WO 02/15777

PCT/US01/25147

wherein y is the measurement value of glucose, n is the time interval between measurement values, and α is a real number between 0 and 1.

25. The monitoring system of claim 24, wherein the series function is used to
 5 predict the value of y_{n+1} and the time interval $n+1$ occurs one time interval after the series of measurement values is obtained.

26. One or more microprocessors, comprising
 programming to control

10 (i) a sensing mechanism to obtain a series of raw signals at selected time intervals, wherein the raw signal is related to an amount or concentration of glucose in a subject, (ii) a device to obtain either a series of skin conductance readings or a series of temperature readings from the subject, (iii) correlating the raw signals with measurement values indicative of the amount or concentration of glucose present in
 15 the subject to obtain a series of glucose measurement values, (iv) predicting a glucose measurement value at a further time interval, which occurs after the series of measurement values is obtained, (v) comparing said predicted measurement value to a predetermined value, wherein a predicted measurement value lower than the predetermined value is designated to be hypoglycemic, (v) controlling the device for
 20 measuring skin conductance readings or temperature readings of the subject, (vi) comparing said skin conductance readings or temperature readings with a threshold parameter value or trend of parameter values to determine whether said skin conductance readings or temperature readings indicate a hypoglycemic event; and
 (vii) predicting a hypoglycemic event in said subject when both (a) comparing said
 25 predicted measurement value to said threshold glucose value indicates a hypoglycemic event at time interval $n+1$, and (b) comparing said skin conductance readings or temperature readings with a threshold parameter value or trend of parameter values indicates a hypoglycemic event.

30 27. The one or more microprocessors of claim 26, wherein the sensing

WO 02/15777

PCT/US01/25147

mechanism comprises a biosensor having an electrochemical sensing element.

28. The one or more microprocessors of claim 26, wherein the sensing mechanism comprises a near-IR spectrometer.

5

29. The one or more microprocessors of claim 26, wherein the selected time intervals are evenly spaced.

30. The one or more microprocessors of claim 26, wherein the series of measurement values obtained comprises three or more discrete values.

10

31. The one or more microprocessors of claim 26, wherein the further time interval occurs one time interval after the series of measurement values.

15

32. The one or more microprocessors of claim 26, wherein both skin conductance readings and temperature readings are used to predict the likelihood of a hypoglycemic event at the further time interval.

33. The one or more microprocessors of claim 30, wherein the predicting a glucose measurement value at a further time interval is carried out using said series of three or more measurement values in a series function represented by:

20

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

wherein y is the measurement value of glucose, n is the time interval between measurement values, and α is a real number between 0 and 1.

25

34. The one or more microprocessors of claim 33, wherein the series function is used to predict the value of y_{n+1} , and the time interval $n+1$ occurs one time interval after the series of measurement values is obtained.

WO 02/15777

PCT/US01/25147

1/3

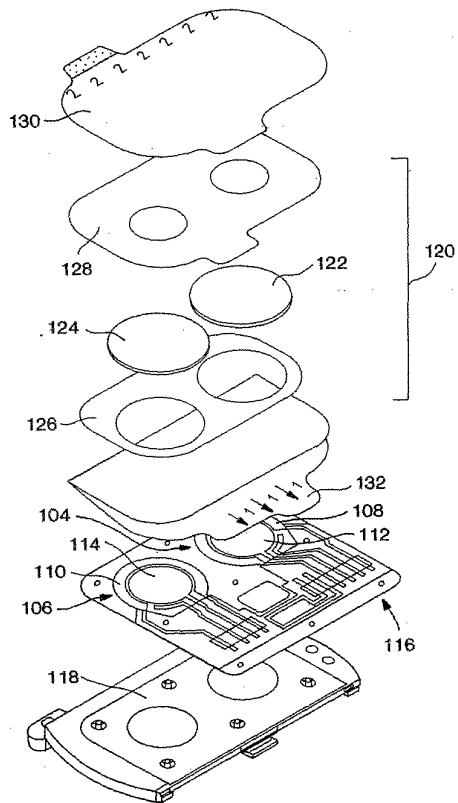


FIG. 1

WO 02/15777

PCT/US01/25147

2 / 3

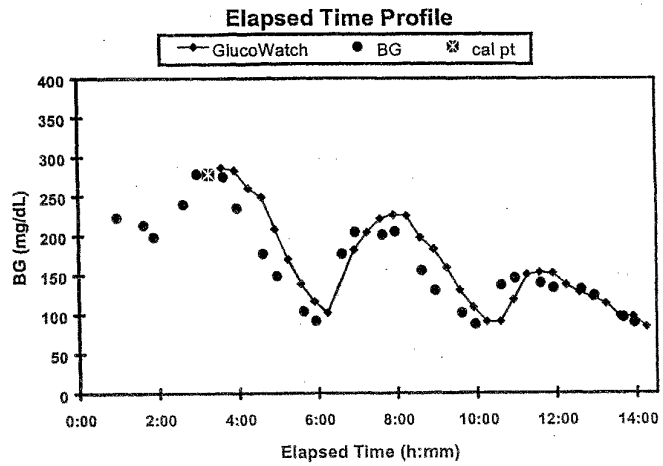


FIG. 2

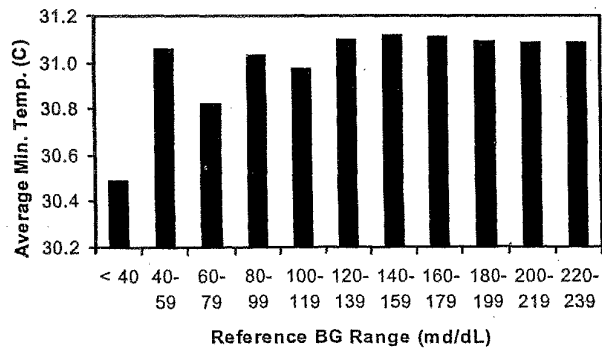


FIG. 3

WO 02/15777

PCT/US01/25147

3 / 3

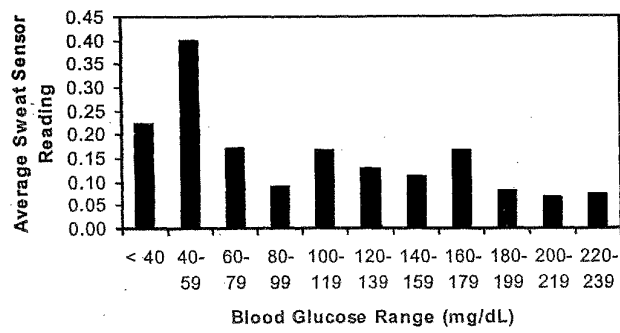


FIG. 4

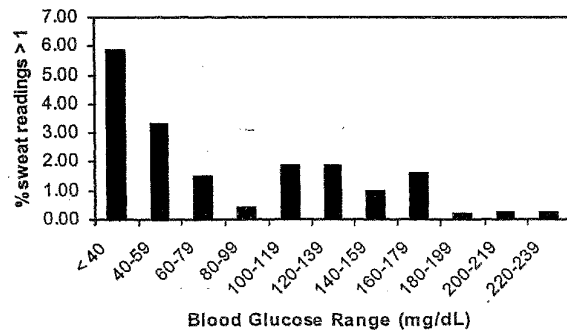


FIG. 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. Application No. PCT/US 01/25147
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00 G01N33/487		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 58973 A (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS) 18 November 1999 (1999-11-18) the whole document	15-34
A	US 5 792 668 A (DEAMER DAVID W ET AL) 11 August 1998 (1998-08-11)	
A	WO 97 39341 A (SOLID STATE FARMS INC) 23 October 1997 (1997-10-23)	
A	DE 42 21 848 A (FISCHER UWE PROF DR ;SALZIEDER ECKARD DR (DE)) 5 January 1994 (1994-01-05)	
A	US 6 023 629 A (TAMADA JANET) 8 February 2000 (2000-02-08)	
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 January 2002		29/01/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Papone, F

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern I Application No

PCT/US 01/25147

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9958973	A	18-11-1999	EP 1078258 A1 WO 9958973 A1 US 6272364 B1	28-02-2001 18-11-1999 07-08-2001
US 5792668	A	11-08-1998	US 5508203 A AU 731409 B2 AU 2974897 A CA 2251919 A1 WO 9739341 A1 AU 676082 B2 AU 7520294 A EP 0714259 A1 WO 9504496 A1	16-04-1996 29-03-2001 07-11-1997 23-10-1997 23-10-1997 27-02-1997 28-02-1995 05-06-1996 16-02-1995
WO 9739341	A	23-10-1997	US 5792668 A AU 731409 B2 AU 2974897 A CA 2251919 A1 WO 9739341 A1	11-08-1998 29-03-2001 07-11-1997 23-10-1997 23-10-1997
DE 4221848	A	05-01-1994	DE 4221848 A1	05-01-1994
US 6023629	A	08-02-2000	US 5771890 A US 2001020124 A1 US 2002002328 A1 AU 2902695 A CA 2193884 A1 EP 0766577 A1 JP 10505761 T WO 9600109 A1	30-06-1998 06-09-2001 03-01-2002 19-01-1996 04-01-1996 09-04-1997 09-06-1998 04-01-1996

フロントページの続き

(72)発明者 ティアニー , マイケル ジェイ .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 1 2 , サン ノゼ , ノース シックス ト ストリー
ト 3 8 6

F ターム(参考) 2G059 AA05 AA06 BB12 BB13 BB14 CC16 GG10 HH01 JJ01 KK01

MM01 MM03 MM05

4C027 AA07 BB05

4C038 KK10 KL07 KL09

专利名称(译)	用于预测低血糖事件的方法和装置		
公开(公告)号	JP2004506468A	公开(公告)日	2004-03-04
申请号	JP2002520695	申请日	2001-08-10
申请(专利权)人(译)	天鹅公司		
[标]发明人	ポッツラッセルオー ティアニーマイケルジェイ		
发明人	ポッツ, ラッセル オー. ティアニー, マイケル ジェイ.		
IPC分类号	G01N21/35 A61B5/00 A61B5/05 A61B5/145 A61B5/1455 A61B5/1468 G01N33/487		
CPC分类号	A61B5/14532 A61B5/7267 G01N27/3271		
FI分类号	A61B5/14.310 A61B5/00.102.A A61B5/05.C G01N21/35.Z		
F-TERM分类号	2G059/AA05 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/BB13 2G059/BB14 2G059/CC16 2G059/GG10 2G059/HH01 2G059/JJ01 2G059/KK01 2G059/MM01 2G059/MM03 2G059/MM05 4C027/AA07 4C027/BB05 4C038/KK10 4C038/KL07 4C038/KL09		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/226431 2000-08-18 US		
其他公开文献	JP3647032B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本文描述了用于预测受试者中的低血糖事件的方法，装置和微处理器。本文描述的低血糖预测方法用于预测初始低血糖事件并警告用户数据流（例如，频繁获得的葡萄糖值（当前）和/或预期的，受试者的体温和/或皮肤传导性）。

