(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-509821
(P2025-509821A)
(43)公表日　令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｂ	*5/145(2006.01)*	Ａ６１Ｂ	5/145		２Ｇ０５９
Ｇ０１Ｎ	*21/00 (2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	21/00	Ａ	４Ｃ０３８
Ｇ０１Ｎ	*21/35 (2014.01)*	Ｇ０１Ｎ	21/35		

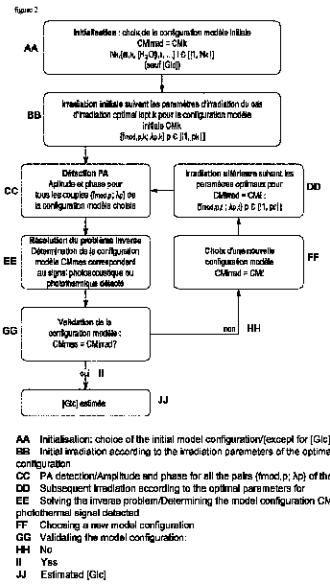
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全32頁）

(21)出願番号　特願2024-555327(P2024-555327)
(86)(22)出願日　令和5年3月17日(2023.3.17)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月14日(2024.11.14)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/056879
(87)国際公開番号　WO2023/175139
(87)国際公開日　令和5年9月21日(2023.9.21)
(31)優先権主張番号　22163111.2
(32)優先日　令和4年3月18日(2022.3.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　523422314
エクリピア
フランス国，３８０００ グルノーブル，１７ リュ― フェリックス エスクランゴン，バティマン ド オート テクノロジー ２ （ビーエイチティー ２）
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100067013
弁理士　大塚 文昭
(74)代理人　100120525
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　非侵襲センサおよび測定方法

(57)【要約】
光音響検出または光熱検出に基づく非侵襲センサ（１）によって、標的環境（２）における関心パラメータを測定する方法であって、ａ）逆モデリングアルゴリズムを実行するプロセッサを備える適応モジュール（１４）を備えるセンサを用意することと、ｂ）適応モジュールが、初期照射モデル設定を選択することと、ｃ）適応モジュールが、対応表において、最適照射ケースを決定することと、ｄ）光源が、最適照射ケースに従って標的環境を照射することと、ｅ）検出セルが、信号を検出することと、ｆ）適応モジュールのプロセッサが、現在のモデル設定（ＣＭｍｅｓ）および関心パラメータの推定値（Ｐｅｓｔ）を返すことと、ｇ）適応モジュールのプロセッサが、選択された照射モデル設定を評価し、この照射モデル設定が現在のモデル設定とは異なる場合にのみ、ｇ１）適応モジュールが、現在のモデル設定（ＣＭｍｅｓ）を受信し、新たなモデル設定を返した後、ｃ）、ｄ）、ｅ）、およびｆ）が繰り返されることと、ｈ）センサによる関心パラメータの測定値（Ｐｍｅｓ）が、関心パラメータの最終推定値（Ｐｅｓｔ）であることとを



AA　Initialisation: choice of the initial model configuration/(except for [Glc])
BB　Initial irradiation according to the irradiation parameters of the optimal irradiation case lopt.k for the initial model configuration
CC　PA detection/Amplitude and phase for all the pairs {fmod,p; Ap} of the chosen model configuration
DD　Subsequent irradiation according to the optimal parameters for
EE　Solving the inverse problem/Determining the model configuration CMmes corresponding to the photoacoustic or photothermal signal detected
FF　Choosing a new model configuration
GG　Validating the model configuration:
HH　No
II　Yes
JJ　Estimated [Glc]

【特許請求の範囲】
【請求項１】
光音響検出または光熱検出に基づく非侵襲センサ（１）によって、標的環境（２）における関心パラメータを測定する方法であって、
ａ）センサを用意することであって、
光源（１１ａ）と、
前記光源（１１ａ）の照射パラメータを制御するためのデバイスと、
音響または熱信号を検出するように構成されている検出セル（１２）と、
前記標的環境（２）の所与の状態をそれぞれ表すモデル設定（ＣＭｋ）と照射パラメータのセットをそれぞれ含む最適照射ケース（Ｉｏｐｔ．ｋ）とを含む対応表が格納されているメモリであり、各モデル設定（ＣＭｋ）が最適照射ケースと関連付けられている、メモリと、
前記検出セル（１２）および前記光源照射パラメータ制御デバイスと情報を交換する適応モジュール（１４）であり、照射パラメータのセットを含む照射ケース（Ｉｊ）と音響または熱信号とを入力として受信し、モデル設定（ＣＭｋ）および前記関心パラメータの値を出力として提供する逆モデリングアルゴリズムを実行するように構成されているプロセッサを備える、適応モジュール（１４）と
を備える、センサを用意することと、
ｂ）前記適応モジュール（１４）が、初期照射モデル設定（ＣＭｉｒｒａｄ）を選択することと、
ｃ）前記適応モジュール（１４）が、前記対応表から、前記選択された照射モデル設定（ＣＭｉｒｒａｄ）に対する前記最適照射ケース、すなわち、所定の精度および／または最小エネルギー消費を可能にする測定データ量での前記関心パラメータの測定を可能にする照射ケースを決定することと、
ｄ）前記光源（１１ａ）が、前記最適照射ケースの前記照射パラメータのセットに従って前記標的環境（２）を照射することと、
ｅ）前記検出セル（１２）が、照射に応答して生成された音響または熱信号を検出することと、
ｆ）前記適応モジュールのプロセッサ（１４）が、前記逆モデリングアルゴリズムを実行し、前記検出セル（１２）により検出された前記音響または熱信号と照射に使用された前記最適照射ケースとを入力として受信し、現在のモデル設定（ＣＭｍｅｓ）および前記関心パラメータの推定値（Ｐｅｓｔ）を出力として返すことと、
ｇ）前記適応モジュール（１４）の前記プロセッサが、前記現在のモデル設定（ＣＭｍｅｓ）との比較によって、前記選択された照射モデル設定（ＣＭｉｒｒａｄ）を評価し、前記選択された照射モデル設定（ＣＭｉｒｒａｄ）が前記現在のモデル設定（ＣＭｍｅｓ）とは異なる場合にのみ、ｇ１）前記適応モジュール（１４）が、前記現在のモデル設定（ＣＭｍｅｓ）を入力として受信し、新たな照射用モデル設定（ＣＭｉｒｒａｄ）を出力として返した後、ｃ）、ｄ）、ｅ）、およびｆ）が繰り返されることと、
ｈ）前記センサによる前記関心パラメータの測定値（Ｐｍｅｓ）が、前記関心パラメータの最終推定値（Ｐｅｓｔ）であることと
を含む、測定方法。
【請求項２】
ｇ１）が、ｆ）の後にｇ）を繰り返すことをさらに含む、請求項１に記載の測定方法。
【請求項３】
事前に、
Ｉ．プロセッサと、多重項（モデル設定（ＣＭｋ）、照射ケース（Ｉｊ）、関心パラメータ）および各多重項と関連付けられる前記検出セル（１２）により検出された音響または熱信号を含むモデル設定のデータベースとによって対応表を生成し、前記対応表を前記非侵襲センサ（１）の前記メモリに格納することを含む、請求項１または２に記載の測定方法。

【請求項４】
ＩＩ．プロセッサが、前記モデル設定のデータベースから、少なくとも１つの逆モデリングアルゴリズムを学習して、前記非侵襲センサ（１）の前記メモリに格納することを含む、請求項３に記載の測定方法。
【請求項５】
前記モデル設定データベースに格納されている前記多重項と関連付けられている前記検出セル（１２）により検出された前記音響または熱信号の少なくとも一部が、コンピュータ化シミュレーションデバイスにより模擬すなわち生成される、請求項３または４に記載の測定方法。
【請求項６】
標的環境（２）における関心パラメータを測定するように構成されている光音響または光熱検出に基づく非侵襲センサ（１）であって、
光源（１１ａ）と、
前記光源（１１ａ）の照射パラメータを制御するためのデバイスと、
音響または熱信号を検出するように構成されている検出セル（１２）と、
前記標的環境（２）の所与の状態をそれぞれ表すモデル設定（ＣＭｋ）と照射パラメータのセットをそれぞれ含む最適照射ケース（Ｉｏｐｔ．ｋ）とを含む対応表が格納されているメモリであり、各モデル設定（ＣＭｋ）が最適照射ケース（Ｉｏｐｔ．ｋ）と関連付けられている、メモリと
を備え、
前記非侵襲センサが、前記検出セル（１２）および前記光源（１１ａ）の前記照射パラメータを制御するための前記光源と情報を交換するように構成されている適応モジュール（１４）であり、照射パラメータのセットを含む照射ケース（Ｉｊ）と音響または熱信号とを入力として受信し、モデル設定（ＣＭｋ）および前記関心パラメータの値を出力として提供する逆モデリングアルゴリズムを実行するように構成されているプロセッサを備える、適応モジュール（１４）をさらに備え、
前記適応モジュール（１４）が、
ｉ．初期照射モデル設定（ＣＭｉｒｒａｄ）を選択することと、
ｉｉ．前記対応表から、照射モデル設定に対応する最適照射ケースを決定することと、
ｉｉｉ．最適照射ケースを前記光源照射パラメータ制御デバイスに送信することと、
ｉｖ．前記検出セル（１２）により検出された信号を受信することと、
ｖ．受信した検出光音響または光熱信号と最適照射ケースとに基づいて、現在のモデル設定（ＣＭｍｅｓ）および前記関心パラメータの推定値（Ｐｅｓｔ）を決定することと、
ｖｉ．現在のモデル設定（ＣＭｍｅｓ）との比較によって、照射モデル設定（ＣＭｉｒｒａｄ）を評価することと、
ｖｉｉ．前記選択された標的層状環境の前記照射モデル設定（ＣＭｉｒｒａｄ）と、比較対象の前記現在の標的層状環境の前記モデル設定（ＣＭｍｅｓ）とが異なる場合にのみ、現在のモデル設定（ＣＭｍｅｓ）を受信する場合の新たな照射モデル設定（ＣＭｉｒｒａｄ）を決定し、前記ルックアップテーブルから、前記新たな照射モデル設定（Ｃｍｉｒｒａｄ）に対応する新たな最適照射ケースを決定し、前記新たな最適照射ケースを前記照射パラメータ制御デバイスに送信することによって、前記光源が、前記新たな最適照射ケースの前記照射パラメータのセットに従って前記標的層状環境を照射し、前記検出セルが、前記照射に応答して生成された新たな熱または音響信号を検出し、ｉｖ、ｖ、ｖｉ、およびｖｉｉを再度繰り返すように構成されている前記適応モジュール（１４）の前記プロセッサにそれを送信することと、
前記関心パラメータの最終推定値（Ｐｅｓｔ）に基づいて、前記関心パラメータの測定値（Ｐｍｅｓ）を決定することと
を行うようにさらに構成されている、非侵襲センサ（１）。
【請求項７】
請求項６に記載の非侵襲センサ（１）に請求項１～５のいずれか１項に記載の方法のス

テップを実行させる命令を含むコンピュータプログラム。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、標的環境における１つまたは複数の関心パラメータの測定を可能にするプロセス測定および非侵襲センサに関する。
【０００２】
より正確に、本発明は、光熱効果または光音響効果の検出に基づく非侵襲センサ、特に、層状環境および／または変化する環境等の標的環境におけるパラメータを測定するように構成されている非侵襲センサに関する。測定されるパラメータとしては、たとえば皮膚中の血糖が可能である。
【背景技術】
【０００３】
生体センサの分野においては、光音響または光熱検出に基づいて非侵襲センサを実現することが知られている。
【０００４】
標的と称する分析対象の環境の関心ゾーンは、測定対象の関心パラメータに応じて選定される波長および変調周波数のレーザビームにより照射される。レーザビームは、標的の構造化によって決まる深さにわたって標的に吸収される。そして、エネルギー吸収光が標的を局所的に加熱する。この加熱に反応して、レーザ変調周波数に等しい周波数の熱波が標的において生成される。この波は、標的中を伝搬して、特に、標的の外面まで伝搬する。
【０００５】
熱波は、直接検出および分析可能である。次に、光熱について述べる。光音響検出は、熱波が変調周波数と同一の圧力波周波数と関連付けられるという事実を利用する。
【０００６】
間接的な光音響検出の場合は、標的で生成された熱波が伝搬後に標的－流体外部環境界面に達した際に流体外部環境において生成される圧力波を検出する。
【０００７】
この光音響効果が多くの理論的研究の対象となっている。Ａｌｌａｎ　ＲｏｓｅｎｃｗａｉｇおよびＡｌｌｅｎ　Ｇｅｒｓｈｏはとりわけ、光音響信号の理論モデルを開発した。このモデルは、分析対象のサンプルの光拡散長、厚さ、および熱拡散長等、サンプルの物理化学的特性を含む（Rosencwaig, A. and Gersho, A. (1976), Theory of the photoacoustic effect with solids, Journal of Applied Physics, 47, 64）。
【０００８】
Ｈｕらは、層状物質における理論一般化光音響効果を開発した（Hu, H., Wang, X., & Xu, X. (1999). Generalized theory of the photoacoustic effect in a multilayer material. Journal of Applied Physics, 86, 3953-3958）。
【０００９】
光音響検出は、他の検出技術と比較して多くの利点を提供するが、その中には、変換の直交性の側面を挙げることができる。すなわち、分析対象の環境の入力における光信号は、観測対象の現象に対して非常に特化され、安価な小型センサの使用を可能にする音響信号に変換される。
【００１０】
光音響または光熱検出の難点としては、とりわけ、
パラメータの数が検出信号に大略影響を及ぼし、
分析対象の環境中に低濃度で存在する特定の関心分析物については、これら関心パラメータそれぞれに特化されるのが検出信号の一部でしかない。
【００１１】
層状物質においては、光音響または光熱信号から、関心分析物における所与の層の濃度

を推定できるようにするため、この信号に影響を及ぼすその他すべてのパラメータを把握する必要がある。特に、物質の構造、すなわち、物質を構成するさまざまな層の厚さ、それぞれの物理化学的組成（測定対象の関心パラメータを除く）、および場合によっては、それぞれの熱伝導率、あるいは２つの連続する層間の各界面と関連付けられる熱抵抗を把握する必要がある。

【００１２】

光音響または光熱検出に基づくセンサの校正を一度限り（または、使用期間に対してより低頻度）とできるのは、標的において関心パラメータしか変化しない場合のみである。一方、分析対象の層状環境の特性が変化する場合には、許容範囲の精度で測定結果を取得するため、センサを定期的に校正する必要がある。この問題は特に、生体での使用が意図されるセンサの場合に生じる。たとえば、間質血糖モニタリングの非侵襲センサの場合、光音響または光熱検出に基づく非侵襲センサの校正は、限られた精度でしか行えない。皮膚の組成は、患者間で異なるのみならず、所与の患者に対して時間的にも変化するためである。

【００１３】

文献ＥＰ２４６０４７０は、近赤外レーザ源を含む非侵襲血糖センサの定期的な校正のためのプロセスを記載している。留意点として、このセンサでは、検出される物質によって伝達または拡散されるのが入射光波の一部であることから、光音響または光熱検出以外の検出方法を使用する。したがって、このようなセンサの技術的制約および限界は、特に消費エネルギーおよび測定精度に関して、光音響または光熱検出に基づくセンサと同じではない。

【００１４】

ＥＰ２４６０４７０の校正プロセスにおいては、場合により数値シミュレーションで得られる複数の校正モデルまたはこれらのモデルを生成する複数のデータセットがセンサメモリに格納される。

【００１５】

校正に際しては、所定の波長の範囲にわたって組織を照射することにより、基準スペクトルと称する分析対象の組織の光学スペクトルが測定され、これに基づいて、従うべき測定についての校正モデルが選定される。

【００１６】

分析の後日、分析対象の組織の光学スペクトルが再度測定され、測定スペクトルと基準スペクトルとの差が計算される。この差に基づいて、事前に選定された校正モデルの品質が評価され、この評価が好ましくない場合は、測定血糖値を決定するための新たな校正モデルが選定される。その後、校正モデルにおいてスペクトルの各波長で測定された吸光度を代入することによって、血糖値がセンサにより決定される。

【００１７】

ＥＰ２４６０４７０のプロセスに従って経時的に少しずつ校正モデルを適応させることにより、センサを患者に適応させる際に校正が１回しか行われない血糖センサと比較して、より高い精度で血糖を測定することができる。ＥＰ２４６０４７０のプロセスの欠点として、再校正ごとに、分析対象の組織の光学スペクトルを全波長範囲で取得する必要がある。この取得は、大量のエネルギー消費と関連付けられる。

【００１８】

結果として、ＥＰ２４６０４７０の方法を間接的な光音響検出に基づく連続センサと純粋かつ単純に適応させる場合、このプロセスのエネルギーコストは持続可能ではなく、また、このようなセンサを装着する患者にとって受け入れ難い重量のバッテリを必要とする。

【００１９】

さらに、光音響検出では、波長の選定のみならず、レーザ変調周波数の選定も必要になる。実際のところ、標的へのレーザの侵入の深さは、レーザの変調周波数によって決まる。標的（たとえば、皮膚）の構造が経時的に変化する場合、関心パラメータ（たとえば、

間質血糖）の測定に用いられる変調周波数も経時的に変化する。ＥＰ２４６０４７０の校正プロセスを光音響または光熱検出に基づくセンサに対して実行するには、基準スペクトルと校正されたスペクトルとの差を計算できるように、従来のようなレーザの波長のみならず、レーザの変調周波数も変化させることが必要になる。言い換えると、各測定（または、各一連の測定）に先立って、さまざまな変調周波数で標的の一連の光学スペクトルを取得することが必要になる。したがって、ＥＰ２４６０４７０の方法を間接的な光音響検出に基づく非侵襲センサへと単純に移し替える場合、エネルギー消費の問題はさらに大きくなる。

【００２０】

最後に、ＥＰ２４６０４７０では、厚さ０．１ｍｍの表面層、厚さ０．９ｍｍの内部層、および厚さ２．０ｍｍの皮下層の３層で構成される皮膚モデルを事前に提示する。ＥＰ２４６０４７０は、シミュレーションにおいて皮膚の（全体）厚さを変数として使用する可能性を述べているが（段落７９）、このような実施形態の実現可能性を証明するものでもないし、３層とは異なる数の層を考慮し得るかを示すものでもない。したがって、ＥＰ２４６０４７０の校正プロセスは、調査対象の層状環境に本来存在するすべての変動性を考慮することはできないようである。したがって、本発明は、特に層状および／もしくは拡張性の標的環境において、光音響もしくは光熱検出に基づく非侵襲センサのエネルギー消費を制御しつつ、このセンサの精度を向上させること、または、このセンサの精度を制御しつつ、消費エネルギーを低減することを目的とする。

【発明の概要】

【００２１】

したがって、本発明は、光音響検出または光熱検出に基づく非侵襲センサによって、標的環境における関心パラメータを測定する方法であって、

ａ）センサを用意することであって、

光源と、

光源の照射パラメータを制御するためのデバイスと、

音響または熱信号を検出するように構成されている検出セルと、

標的環境の所与の状態をそれぞれ表すモデル設定と照射パラメータのセットをそれぞれ含む最適照射ケースとを含む対応表が格納されているメモリであり、各モデル設定が最適照射ケースと関連付けられている、メモリと、

検出セルおよび光源の照射パラメータを制御するためのデバイスと情報を交換する適応モジュールであり、照射パラメータのセットを含む照射ケースと音響または熱信号とを入力として受信し、モデル設定および関心パラメータの値を出力として提供する逆モデリングアルゴリズムを実行するように構成されているプロセッサを備える、適応モジュールと

を備える、センサを用意することと、

ｂ）適応モジュールが、初期照射モデル設定を選択することと、

ｃ）適応モジュールが、対応表において、選択された照射モデル設定に対する最適照射ケース、すなわち、所定の精度および／または最小エネルギー消費を可能にする測定データ量での関心パラメータの測定を可能にする照射ケースを決定することと、

ｄ）光源が、前記最適照射ケースの照射パラメータのセットに従って標的環境を照射することと、

ｅ）検出セルが、照射に応答して生成された音響または熱信号を検出することと、

ｆ）適応モジュールのプロセッサが、逆モデリングアルゴリズムを実行し、検出セルにより検出された音響または熱信号と照射に使用された最適照射ケースとを入力として受信し、現在のモデル設定および関心パラメータの推定値を出力として返すことと、

ｇ）適応モジュールのプロセッサが、現在のモデル設定との比較によって、選択された照射モデル設定を評価し、この評価が好ましくない場合にのみ、ｇ１）適応モジュール（１４）が、現在のモデル設定（ＣＭｍｅｓ）を入力として受信し、新たな照射用モデル設定（ＣＭｉｒｒａｄ）を出力として返した後、ｃ）、ｄ）、ｅ）、およびｆ）が繰り返さ

れることと、
ｈ）センサによる関心パラメータの測定値（Ｐｍｅｓ）が、関心パラメータの最終推定値（Ｐｅｓｔ）であることと
を含む、測定方法に関する。
【００２２】
これらの規定によれば、
１回の照射によって（評価が好ましい場合は、サブステップｇ１の実行なく）、血糖の測定結果を取得することができる。そして、この照射は、デフォルトで選定される一方、エネルギー消費の制御に対応する（たとえば、照射パラメータの選定数が制限される）照射ケースに従って実行される。照射モデル設定を評価するステップｇ）では、対応表に記載の照射ケースに照らして、今回のケースが実際に考え得る最高の精度であったと確信できることから、ステップｇ）が設けられず、この確信を得られないプロセスに比べて都合が良い。
あるいは、２回の照射によって（評価が好ましくない場合は、ステップｇにサブステップｇ１の実行を伴い、ひいては、ｃ）、ｄ）、ｅ）、およびｆ）を再度繰り返して）、血糖の測定結果を取得することができる。そして、２回目の照射は、１回目の照射および対応表に記載の照射ケースにより得られる付加的な情報に照らして、特定の場合に考え得る最高の精度を可能にする照射ケースに応じて実行される。これにより、プロセスの精度が把握されるとともに、ステップｇ）を有さないプロセスと比較して精度が向上する。
【００２３】
したがって、この方法は、第１の場合に、選定された照射パラメータの検証と、照射中に得られた付加的な情報を考慮して、測定精度がこのセンサ設定および測定日の標的の状態に対して考え得る最高のものであるとの確信と、を可能にし、第２の場合に、１回目の照射中に得られた付加的な情報を考慮して、考え得る最高の測定精度を第２のステップにおいて得られるような照射パラメータの適応を可能にし、いずれも、エネルギー消費が制御された状態で、特に、スペクトル照射または変調周波数の完全なまたは頻繁な取得の必要なく実行される。留意点として、このプロセスには対応表が必須である。この対応表が現在の各モデル設定との関連付けを可能にするとともに、照射に対して最適な照射ケースの選定ひいては照射ごとのエネルギー消費の制限を可能にする。
【００２４】
種々態様によれば、以下の特性のうちのいずれか単独および／またはその他の組み合わせを予測することができる。
【００２５】
一実施形態によれば、ｇ１）は、ｆ）の後にｇ）を再度繰り返すことを含む。この場合、測定日の標的の状態に対して、使用される照射パラメータが最適照射パラメータではない場合に限り、任意選択として、繰り返しの回数が所定の閾値を下回る場合に限り、照射が繰り返される。
【００２６】
本実施形態によれば、特に照射の繰り返しがより高い頻度（標的の構造の変化の特性頻度）で行われる場合に、最高精度の取得を可能にする照射パラメータへと徐々に収束可能である。ここでも、照射パラメータの数が照射ケースごとに限られるという事実により照射ごとの消費エネルギーは制御されるが、３回、４回、５回、あるいは１０回の連続した照射の後にしか収束が得られない場合であってもエネルギー消費全体は制御可能であり、特に、測定精度の制御あるいは同時に向上を図りつつ、照射周波数および／または変調周波数の完全なスペクトルの取得に要するエネルギー消費を下回ることも可能である。
【００２７】
このプロセスの一実施形態によれば、プロセッサと、バイト（モデル設定、照射ケース、関心パラメータ）および各バイトと関連付けられる検出セルにより検出された音響または熱信号を含むデータベースモデル設定とを使用して対応表を事前に生成し、この対応表を非侵襲センサのメモリに格納する。

【００２８】
この構成により、対応表は自動で取得され、たとえばデータベースモデル設定が拡充された場合または所与の患者もしくは患者の種類に対する適応が必要な場合に更新され得る。
【００２９】
一実施形態によれば、この測定方法は、プロセッサが、データベースモデル設定から、少なくとも１つのモデリングアルゴリズム逆を学習して、少なくとも１つの逆モデリングアルゴリズムを非侵襲センサのメモリに格納することを含む。
【００３０】
この構成により、１つまたは複数の逆モデリングアルゴリズムを自動的に学習可能であって、たとえば、モデル設定および所与の照射ケースまたはモデル設定群および所与の照射ケース群に対してそれぞれが適応される。この方法の一実施形態によれば、データベースモデル設定に格納されているバイトと関連付けられている検出セルにより検出された音響または熱信号の少なくとも一部が、コンピュータ化シミュレーションデバイスにより模擬すなわち生成される。
【００３１】
この構成により、たとえば可能な限り異なる標的環境の状態および同じく可能な限り異なる照射ケースに対応する多数のバイトを実際の状況で実験により得られる場合よりもはるかに迅速かつ低コストで生成することが可能である。標的環境が皮膚等の生体の組織である場合は、稀な生理学的状況、極端な状況、または単に、テスト患者のセットが経験し得る状況とは異なる状況に対応するバイトを生成することができる。したがって、このようなデータベースから生成された対応表は、シミュレーションがない場合よりもはるかに広い範囲の状況をはるかに細かい粒度でカバーすることができ、最終的には、モデル設定ごとに消費および／または精度の点でより適応する最適な照射ケースの生成を可能にする。
【００３２】
本発明はさらに、標的環境における関心パラメータを測定するように構成されている光音響または光熱検出に基づく非侵襲センサであって、
光源と、
光源の照射パラメータを制御するためのデバイスと、
音響または熱信号を検出するように構成されている検出セルと、
標的環境の所与の状態をそれぞれ表すモデル設定と、照射パラメータのセットをそれぞれ含む最適照射ケースとを含む対応表が格納されているメモリであり、各モデル設定が最適照射ケースと関連付けられている、メモリと
を備え、
非侵襲センサが、検出セルおよび光源の照射パラメータを制御するためのデバイスと情報を交換するように構成されている適応モジュールであり、照射パラメータのセットを含む照射ケースと音響または熱信号とを入力として受信し、モデル設定および関心パラメータの値を出力として提供する逆モデリングアルゴリズムを実行するのに適するプロセッサを備える、適応モジュールをさらに備え、
適応モジュールが、
ｉ．初期照射モデル設定を選択することと、
ｉｉ．対応表において、照射モデル設定に対応する最適照射ケースを決定することと、
ｉｉｉ．光源の照射パラメータを制御するためのデバイスに最適照射ケースを送信することと、
ｉｖ．検出セルにより検出された信号を受信することと、
ｖ．受信した検出光音響または光熱信号と最適照射ケースとに基づいて、現在のモデル設定および関心パラメータの推定値を決定することと、
ｖｉ．現在のモデル設定との比較によって、照射モデル設定を評価することと、
ｖｉｉ．選択された標的層状環境の照射モデル設定と、比較対象の現在の標的層状環境

のモデル設定とが異なる場合にのみ、現在のモデル設定を受信する場合の新たな照射モデル設定を決定し、対応表から、新たな照射モデル設定に対応する新たな最適照射ケースを決定し、新たな最適照射ケースを照射パラメータ制御デバイスに送信することによって、光源が、新たな最適照射ケースの照射パラメータのセットに従って標的層状環境を照射し、検出セルが、この照射に応答して生成された新たな熱または音響信号を検出し、それを照射パラメータ制御デバイスに送信する。新たな最適照射ケースの照射パラメータのセットに従った標的層状環境、および、検出セルが、この照射に応答して生成された新たな熱または音響信号を検出し、ｉｖ、ｖ、ｖｉ、およびｖｉｉを再度繰り返すように構成されている適応モジュール（１４）のプロセッサにそれを送信することと、

ｖｉｉｉ．関心パラメータの最終推定値に基づいて、関心パラメータの測定値を決定することと、

を行うようにさらに構成されている、非侵襲センサに関する。

【００３３】

この構成により、センサは、精度および／または消費が制御された状態で、標的環境、特に、生体の組織における関心パラメータを測定することができる。最後に、本発明は、先行実施形態に記載の非侵襲センサに上述の実施形態のいずれか１つに記載のプロセスのステップを実行させる命令を含むコンピュータプログラムに関する。

【００３４】

以下、簡単に説明する図面を参照して、本発明の実施形態を説明する。

【図面の簡単な説明】

【００３５】

【図１】皮膚のような標的層状環境の代表的なモデリングを表す図である。

【図２】患者の間質血糖を測定したい場合の本発明の特定の一実施形態における最適化測定のプロセスのステップを表す図である。

【図３】この場合は標的環境２と接触して配置されている本発明に係るセンサ１の主要な要素を示す図である。

【図４】照射ケースＩｊの照射パラメータに従うモデル設定ＣＭｋのパラメータを使用してモデル化された標的層状環境の照射に応答して与えられ、光音響セルにより検出される光音響信号を模擬するためにシミュレーションモジュール１５が実行するステップを表す図である。

【図５】モデルが逆に作用する様子を示す図である。

【図６ａ】角質層をモデル化した上層の厚さが１８μｍよりも大きな２層皮膚のモデル設定に対応する第１の「厚層」群に関してトレーニングされた３つの逆モデルに対して実行されたＳＨＡＰ（「ＳＨａｐｌｅｙ　Ａｄｄｉｔｉｖｅ　ｅｘＰｌａｎａｔｉｏｎｓ」）型の変数の影響分析の結果を表し、これらモデルがそれぞれ、６つの異なる変調周波数での照射後に検出された信号によりトレーニングされており、横軸がＳＨＡＰ値を表し、図の各点が変数およびあるインスタンスのＳＨＡＰ値に対応し、縦軸の位置が変数によって、横軸の位置がＳＨＡＰ値によって決まり、強度（グレー階調）の色が変数の値を表す図である。

【図６ｂ】角質層をモデル化した上層の厚さが１８μｍよりも小さな２層皮膚のモデル設定に対応する第２の「薄層」群に関してトレーニングされた３つの逆モデルに対して実行されたＳＨＡＰ（「ＳＨａｐｌｅｙ　Ａｄｄｉｔｉｖｅ　ｅｘＰｌａｎａｔｉｏｎｓ」）型の変数の影響分析の結果を表し、これらモデルがそれぞれ、６つの異なる変調周波数での照射後に検出された信号によりトレーニングされており、横軸がＳＨＡＰ値を表し、図の各点が変数およびあるインスタンスのＳＨＡＰ値に対応し、縦軸の位置が変数によって、横軸の位置がＳＨＡＰ値によって決まり、強度（グレー階調）の色が変数の値を表す図である。

【図６ｃ】第１および第２の集団全体に関してトレーニングされた３つの逆モデルに対して実行されたＳＨＡＰ（「ＳＨａｐｌｅｙ　Ａｄｄｉｔｉｖｅ　ｅｘＰｌａｎａｔｉｏｎｓ」）型の変数の影響分析の結果を表し、これらモデルがそれぞれ、６つの異なる変調周

波数での照射後に検出された信号によりトレーニングされており、横軸がＳＨＡＰ値を表し、図の各点が変数およびあるインスタンスのＳＨＡＰ値に対応し、縦軸の位置が変数によって、横軸の位置がＳＨＡＰ値によって決まり、強度（グレー階調）の色が変数の値を表す図である。
【図７ａ】６つの異なる変調周波数での照射後に検出された信号により第１の「厚層」群に関してトレーニングされた第１の逆モデルにより予測される血糖値を示す図である。
【図７ｂ】図６ａにおいて識別される、第１の「厚層」群に対する影響力が最も大きな２つの変数に従って照射後に検出された信号により第１の「厚層」群に関してトレーニングされた第２の逆モデルにより予測される血糖値を示す図である。
【図８ａ】６つの異なる変調周波数での照射後に検出された信号により第２の「薄層」群に関してトレーニングされた第３の逆モデルにより予測される血糖値を示す図である。
【図８ｂ】図６ｂにおいて識別される、第２の「薄層」群に対する影響力が最も大きな２つの変数に応じて照射後に検出された信号により第２の「薄層」群に関してトレーニングされた第４の逆モデルにより予測される血糖値を表す図である。
【図９ａ】６つの異なる変調周波数での照射後に検出された信号により２つの群「薄層」および「厚層」全体に関してトレーニングされた第５の逆モデルにより予測される血糖値を示す図である。
【図９ｂ】図６ｃにおいて識別される、２つの群「薄層」および「厚層」に対する影響力が最も大きな２つの変数に従って照射後に検出された信号により２つの群「薄層」および「厚層」全体に関してトレーニングされた第６の逆モデルにより予測される血糖値を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００３６】
図面において、同一または同様の物体は同一の参照記号で指定する。
【００３７】
本発明は、標的環境２、特に、構造化が経時的に変化し得る標的層状環境２の１つまたは複数のパラメータの非侵襲センサ１に関する。標的層状環境２としては、たとえば皮膚等、ヒトまたは動物の組織が可能である。
【００３８】
以下では、測定対象のパラメータを「関心パラメータ」と称する。
【００３９】
関心パラメータは特に、層状環境がヒトまたは動物の組織である場合、生理学的パラメータであってもよい。
【００４０】
たとえば、測定対象の生理学的パラメータは、血糖、特に、間質血糖である。また、皮膚の特定の層の水分含量を測定したり、あるいは、特定の層の乳酸濃度を測定したりすることも可能である。これらの例は、限定的なものではない。
【００４１】
センサ１は、ウェアラブルであるとともに、関心パラメータの継続的なモニタリングを可能にし得る。
【００４２】
非侵襲センサ１は、光音響検出または光熱検出に基づき得る。
【００４３】
測定方法は、間接的な光音響検出に基づく非侵襲センサであって、消費エネルギーを制御しつつ、または、精度を制御しながら消費エネルギーを抑制しつつ、照射に応答して標的環境２を囲む流体環境（特に、ガス）において生成された音響波を検出する、センサの精度の向上に特に適する。ただし、光熱エネルギーまたは直接的な光音響検出に基づく非侵襲センサに対してこのプロセスを実行することにより、上記２つの技術的効果のうちの１つを得ることも完全に可能である。理解を容易にするため、例示的な間接的光音響検出について以下により詳しく説明するが、間接的な光音響または光熱エネルギーに基づくセ

ンサへの一般化も難なく行われる。
【００４４】
非侵襲センサ１を図３において模式的に表す。これは、
光源１１ａ、この光源の強度変調デバイス１１ｂ、光源により放出された光の強度を強度変調デバイス１１ｂが変調する少なくとも１つの変調周波数の制御デバイス１１ｃを備える照射デバイス１１と、
放出光による標的環境２の照射に応答して生成された信号を検出する（たとえば、標的環境２中を伝搬する熱波を直接または間接的に検出する）少なくとも１つの光音響検出セル１２と、
少なくとも１つの検出セル１２からのデータを受信して処理するように構成されている信号処理モジュール１３と、
照射パラメータおよび校正モデルの適応モジュール１４と、
当該非侵襲センサ１のその他の要素と遠隔またはその他の要素とともに搭載されたシミュレーションモジュール１５と、
を具備する。
【００４５】
特定の一実施形態において、光源１１ａは、少なくとも１つの特定の波長で強度が変調されたレーザビームを標的環境２に向かって放出する。
【００４６】
光源１１ａとしては、特に発光ダイオード（ＬＥＤ）またはレーザチップが可能である。この追加または代替として、光源１１ａは、中赤外領域において発光する量子カスケードレーザ（ＱＣＬ）（ＭＩＲ－ＱＣＬ）、ＩＣＬレーザ（「バンド間キャビティレーザ」）、内部または外部キャビティレーザ、ＧａＳｂレーザを含み得る。これらの例は、限定的なものではない。光源１１ａは、標的環境２および／または関心パラメータに応じて選定可能である。
【００４７】
非侵襲センサ１は、複数の光源１１ａを具備していてもよい。
【００４８】
また、非侵襲センサ１は、光源１１ａおよび光源（１１ａ）の照射パラメータ、特に、
光源１１ａにより放出された光の強度が調整可能な変調周波数で変調されるように、少なくとも１つの強度変調デバイス１１ｂが少なくとも１つの光源１１ａの強度を変調する周波数、
任意選択として、光源１１ａにより放出される光の波数（または同等に、波長）、および／または
任意選択として、所与の波長における光源１１ａの発光パワー
を制御するように構成されている少なくとも１つの制御デバイス１１ｃと関連付けられている回路も具備する。
【００４９】
以下では、所与の波長で所与の光源１１ａの強度を変調させる周波数をｆｍｏｄ（λ）と称する。
【００５０】
同じ変調周波数との複数の波長の関連付けも可能であるし、また、同じ波長との複数の変調周波数の関連付けも可能である。所与の波長λで光源１１ａにより放出された光は、この波長、対応する変調周波数、および任意選択としての対応する光パワー、および／またはレーザパルスを特徴付ける積分時間もしくはデューティサイクル等の他のパラメータによって特性化可能である。
【００５１】
光源１１ａは、任意の既知の電気的または機械的手段によって、強度を変調可能である。
【００５２】

光は、光源１１ａによって、連続的またはパルス状に放出され得る。

【００５３】

光源１１ａにより放出され、強度が変調されて標的環境２に入射する光は、標的環境２まで伝搬した後、この標的環境２を通過する（図３において実線の矢印により表される現象）。その後は、標的環境２の構造およびその生理化学的組成によって決まる深さｚｍａｘで標的２のさまざまな成分によって徐々に吸収される。この光エネルギーの吸収によって、標的環境２の局所的な加熱が生じる。結果として、光源の変調周波数に等しい周波数の熱波が特に標的環境２の表面に向かって、標的環境２中を伝搬する（図３において点線の矢印により表される現象）。この熱波は、標的の外側のガス状環境において同じ周波数の圧力波を生じさせるが、これは、標的環境２を囲むこのガス状環境、特に、光音響検出セル１２中を伝搬する（図３において一点鎖線の矢印により表される現象）。

【００５４】

検出セル１２は、光音響検出の場合、音響波が伝搬するガス（たとえば、空気）の充填チャンバと、たとえば標的環境２に対向してこの空間に適当に配置されている１つまたは複数のセンサと、を具備する。これは、たとえばマイクまたは圧電トランスデューサ等、音響波の圧力を電気信号に変換するように構成されている１つまたは複数の電気音響センサである。

【００５５】

各電気音響センサは、信号処理モジュール１３に対して機能的に接続されている。

【００５６】

信号処理モジュール１３は、電気音響センサからのアナログ電気信号をデジタル信号に変換するように構成されているアナログ－デジタル変換器を具備していてもよい。

【００５７】

信号処理モジュール１３は、検出信号から関心信号を復調して抽出するのに適する同期検出デバイスを具備していてもよい。

【００５８】

信号処理モジュール１３は、場合により、アナログ－デジタル変換器に動作接続され、電気音響センサにより送信された標的２の音響応答に由来する電子信号を増幅するように構成されている演算増幅器を備える。

【００５９】

例示的な実施形態において、アナログ－デジタル変換器は、デジタル信号処理用のデジタル信号プロセッサに対して機能的に接続されている。

【００６０】

また、本発明に係る非侵襲センサ１は、照射パラメータおよび校正モデルの適応モジュール１４のほか、シミュレーションモジュール１５を備える。これら２つの要素については、以下の項において説明する。

【００６１】

適応モジュール１４

適応モジュール１４は、

後述のシミュレーションモジュール１５との情報の交換と、

検出セル１２および／または信号処理モジュール１３からの必要に応じた情報の受信と、

光源１１ａの少なくとも１つの照射パラメータ（たとえば、所与の波長で光源１１ａにより放出された光の強度を強度変調デバイス１１ｂが変調する変調周波数、光源１１ａにより放出される光の波数（または同等に、波長）、所与の波長および任意選択として所与の変調周波数における光源１１ａの光パワー等）の制御デバイス１１ｃへの情報の送信とを行い得る少なくとも１つのプロセッサを備えるコンピュータ化デバイスである。

【００６２】

関心パラメータの測定用の適応モジュール１４を備える非侵襲センサ１が実行するステップについては、

標的環境２が皮膚であり（したがって、この場合は層状環境である）、
関心パラメータが間質血糖である、
特定の場合において図２に模式的に表す。

【００６３】

非侵襲センサ１は、後述する設定データベースモデル、対応表、および／または１つもしくは複数の逆モデル用のストレージメモリをさらに備える。

【００６４】

このストレージメモリは、適応モジュール（１４）および／もしくはシミュレーションモジュール（１５）における分散、ならびに／または適応モジュール（１４）および／もしくはシミュレーションモジュール（１５）との共有が可能である。

【００６５】

適応モジュール１４は、測定日に標的環境２に対して最も適応する標的環境２のモデル設定を設定データベースモデルにおいて選定することと、対応表に基づいて測定用の最適照射パラメータを選定し、この特別な基準で検出された信号から測定されるパラメータの計算に最も適する（すなわち、最も精度が高い）逆モデルを決定することと、を可能にするプロセスのステップを実行する。これらのステップについては、データベースモデル設定および対応表の生成を可能にするステップを説明した後に説明する。

【００６６】

モデル設定データベースおよび対応表は、センサ１に埋め込まれたシミュレーションモジュール１５または遠隔のシミュレーションモジュール１５から生成される。シミュレーションモジュール１５が遠隔の場合、非侵襲センサ１は、シミュレーションモジュール１５および適応モジュール１４がデータを交換するための通信手段を備える。

【００６７】

シミュレーションモジュール１５

シミュレーションモジュール１５は、図４に示すように、標的環境２の特定の状態にそれぞれ対応する（あるいは、モデル化または記述する）モデル設定のセットと、標的環境２の照射ケースのセットと、標的環境２および光音響（または、必要に応じて光熱）検出セル１２の分析モデルからの標的環境２のモデル設定ＣＭｋごとに、各照射ケースに応答して理論的に検出される光音響（または、必要に応じて光熱）信号と、を生成するように構成されているコンピュータ化デバイスである。

【００６８】

このシミュレーションモジュール１５は、標的環境２が経時的に変化する場合および／または層状である場合に特に関連する。この場合、標的環境２は、特定のモデル設定によりそれぞれモデル化し得る経時的に異なる実際の設定を採用する（１つまたは複数の濃度が標的環境２の１つまたは複数の層内で変化するため、たとえば標的環境２の層のうちの１つの厚さおよび／または標的環境２の層の数等の１つまたは複数の次元が変化する）。

【００６９】

ａ）標的環境２のマルチフィジクス分析モデル

分析対象の標的環境２は、図１に示すようにモデル化される。標的環境２は、外部環境Ａおよび内部環境Ｂを分離するとともに、界面が局所的に平面であると仮定される一連のＮ個の層で構成されている。各層ｉ

【数１】

$$(i \in [\![1, N]\!])$$

は、関心パラメータと、考慮する標的環境２に適する多くの明示的パラメータ（それぞれの値がシミュレーションごとのシミュレーションモジュール１５への入力として提供されることから、レベル１パラメータと称する）と、によって表される。たとえば、標的環境２が皮膚であり、この標的環境２の層ｊにおけるグルコース濃度を測定しようとする場合、標的環境２は、その層の数Ｎ、関心濃度［Ｇｌｃ］ｊによって表され、各層ｉは、その

厚さｅｉ、水分濃度［Ｈ２Ｏ］ｉによって表され、モデル化され得る。場合によっては、ｉ≠ｊの場合のグルコース濃度［Ｇｌｃ］ｉを考慮することができる。この場合は、ｅｉ
【数２】
$(i \in [\![1, N]\!])$

の値、濃度
【数３】
$[H2O]i\ (i \in [\![1, N]\!])$

、および
【数４】
$(i \in [\![1, N]\!], i \neq j)$

の場合の［Ｇｌｃ］ｉ濃度がレベル１パラメータである。
【００７０】
レベル１パラメータのリストは、より正確なモデリングを実行したい場合に拡充することができる。特に、皮膚の層を表すレベル１パラメータのリストには、脂肪、乳酸、酸素等、皮膚の他の成分の濃度を含めることができる。
【００７１】
さらに、皮膚の例については、皮膚の色、患者の年齢、またはその他任意の身体測定パラメータを考慮して、考え得るモデルの空間を拡大または制限することも考えられる。
【００７２】
モデル標的環境２の非明示的パラメータ（シミュレーションモジュール１５への入力として提供されないため、レベル２パラメータと称する）は、分析モデルを使用して計算可能である。たとえば、レベル１パラメータおよび既知の方程式から、標的環境２の各層の各波長における熱伝導率、熱容量、密度、または吸収係数を推定可能である。
【００７３】
特定の役割を果たす関心パラメータは、レベル１設定のリストに含まれない。この関心パラメータは、プロセスの段階に応じて既知または未知となる。その値は、シミュレーションモジュール１５を使用してシミュレーションを実行するために既知である一方、当然のことながら、非侵襲センサ１による実際の測定の場合には未知である。
【００７４】
標的環境２の層の数Ｎをモデルの変数とすることもできる。さらに、皮膚の例においては、生理学的状況に応じて、Ｎを１または２以上とすることができる。したがって、特定の生理学的状況の場合は、皮膚が２つの層により正しく表され、第１の層が角質層に対応し、たとえば低いグルコース濃度が可能であり、第２の層が皮膚のその他の部分に対応し、第２の層のグルコース濃度は、測定対象の間質グルコースの濃度に一致させることができる。
【００７５】
他の状況の場合は、３層または４層以上のモデルがより好適となる。後者の場合、層の水濃度は、たとえば層が配置されている深さとともに高くなる可能性もある。
【００７６】
したがって、標的環境２の層の数Ｎは、一定でなくてもよい。
【００７７】
皮膚の場合、外部環境Ａは一般的に、患者の周囲の大気であって、これは、光音響検出セルも満たしている。
【００７８】

シミュレーションモジュール１５は、非限定的な一例として、光吸収に関するＢｅｅｒ－Ｌａｍｂｅｒｔの方程式ならびに熱に関する熱力学方程式（フーリエの法則および保存則）等の物理および／または化学方程式に基づいて、層状環境２のマルチフィジクス分析モデルを実行する。

【００７９】

標的環境２のモデル設定ＣＭｋ（ｋは正の整数）は、所与の標的環境２の特定の状態に対応する（あるいは、モデル化される）。この特定の状態は、層数Ｎのデータおよび層ごとのレベル１パラメータの値によって正しく表されるものと仮定する。

【００８０】

各モデル設定ＣＭｋについて、マルチフィジクス分析モデルは、関心パラメータがより把握されている場合、照射パラメータ、すなわち、たとえば波長λ、この波長の変調周波数ｆｍｏｄ（λ）、およびこの波長のパワーの表面密度が既知である光源１１ａによる照射に応じた層１／外部環境Ａ界面（界面１／Ａ）における熱波発生の模擬を可能にする。

【００８１】

一変形例として、マルチフィジクス分析モデルは、外部環境Ａにおいて生成される圧力波の模擬を可能にする。

【００８２】

いずれの場合においても、マルチフィジクス分析モデルを実行するプロセッサの出力で得られる信号を「模擬応答波」と称する。

【００８３】

模擬応答波は、検出セルモデルを実行するプロセッサの入力として提供され得る。

【００８４】

ｂ）検出セルモデル

光音響または光熱検出に基づく非侵襲センサ１は、照射に応答して標的環境２で生成された熱波が界面１／Ａに達した場合に外部環境Ａで生成される圧力波（または、熱波）を検出して分析するように構成されている光音響（または、光熱）検出セル１２を具備する。

【００８５】

この検出セル１２全体を分析的にモデル化することができる。マルチフィジクス分析モデルが模擬する応答波は、理論的には検出セル１２の入力で受信されることになるが、検出セルモデル１２では、これによって検出セル１２の出力信号を予測可能になる。

【００８６】

さまざまなモデルが考えられる。

【００８７】

したがって、間接的な光音響検出の場合、以下ではセルパラメータと称する検出セルモデル１２のパラメータには、これらの寸法（たとえば、ベントのサイズ、セルの高さ等）、熱力学的状態パラメータ（温度、気圧、相対湿度または絶対湿度等）を含み得る。光音響検出セルは特に、ＲＬＣ等価回路を使用してモデル化可能である。たとえば、Dehe, Alfons et al. "Tea Infineon Silicon MEMS Microphone." (2013)に記載のモデルが好適となり得る。

【００８８】

この光音響検出セルモデルにおいては、信号処理モジュール１３が必要に応じて実行することにより、マルチフィジクス分析モデルを実行するプロセッサにより生成された各模擬応答波から、（信号処理モジュール１３による信号の処理後に適用可能な場合）光音響検出セルの対応する出力で理論的に取得される信号を生成するモデル信号処理ステップを含むことができる。

【００８９】

シミュレーションモジュール１５のプロセッサは、光音響検出セルモデルを実行するように構成され得る。

【００９０】

したがって、標的環境２のマルチフィジクス分析モデルおよび検出セルモデル１２により、標的環境２のモデル設定ＣＭｋおよび照射ケースＩｊのデータから、（シミュレーションであるため効果的に選定し得る）関心パラメータをさらに提供することを条件に、検出セル１２の出力、または必要に応じて、信号処理モジュール１３において期待される信号の予測を可能にするグローバル分析モデルが得られる。これを図４に示す。

【００９１】

以上から、要約すると、シミュレーションモジュール１５は、標的環境２のモデル設定ＣＭｋのパラメータ、すなわち、標的環境２の層数Ｎおよび層ごとのレベル１パラメータのほか、関心パラメータおよび照射ケースＩｊの照射パラメータ、１つまたは複数のレーザにより放出される光の１つまたは複数の波長を含む照射ケース、前記レーザの強度の各変調の１つまたは複数の周波数、ならびに任意選択として、前記レーザにより放出される各パワーを入力として受信する。出力において、シミュレーションモジュール１５は、検出セル１２の出力において理論的に期待される信号、または必要に応じて、選定された標的環境２のモデル設定ＣＭｋに対して信号処理モジュール１３の出力で期待される理論的に処理された模擬信号（模擬出力信号と称する）を与える。

【００９２】

模擬出力信号は、フーリエスペクトルの形態でメモリに格納され得る。

【００９３】

バイト（標的環境２のモデル設定ＣＭｋ、照射ケースＩｊ、関心パラメータ、模擬出力信号の成分の振幅および位相）は、モデル設定のデータベースに格納され得る。

【００９４】

モデル設定のデータベース

以上から、場合によっては自動的および／またはランダムに、層数Ｎおよびレベル１パラメータのセット、ならびに任意選択として、関心標的環境２中の特定の状況を表す関心パラメータの値または値の範囲にそれぞれ対応する多くのモデル設定ＣＭｋを生成することができる。

【００９５】

また、モデル設定ＣＭｋごとに、場合によっては自動的および／またはランダムに、照射に用いられる光源１１ａのパラメータを表す照射パラメータのセットにそれぞれ対応する多くの照射ケースＩｊを生成することができる。

【００９６】

したがって、照射ケースＩｊには、１つまたは複数のレーザの１つまたは複数の強度変調周波数、これらのレーザそれぞれの波長、および任意選択として、各レーザによる照射パワーを含み得る。

【００９７】

シミュレーションモジュール１５を使用することにより、必要に応じてモデル設定ＣＭｋおよび照射ケースＩｊごとのマルチフィジクス分析モデルおよび感知セルモデル、追加で与えられている関心パラメータの値を含むグローバル分析モデルを実行するシミュレーションモジュール１５のプロセッサ出力で得られる模擬出力信号の各成分の振幅および位相を計算する。

【００９８】

照射ケースＩｊは、複数の異なるモデル設定ＣＭｋ、および場合により、関心パラメータの複数の値に対して同じであってもよいし、モデル設定ＣＭｋおよび／または関心パラメータの値ごとに異なっていてもよい。シミュレーションの実行後は、これらすべてのモデル設定ＣＭｋ、照射ケース、関心パラメータの値、およびバイト（モデル設定ＣＭｋ、照射ケースＩｊ、関心パラメータ、模擬出力信号の成分の振幅および位相）として模擬された関連する光音響信号（または必要に応じて、光熱信号）を設定モデルのデータベースに格納することができる。

【００９９】

モデル設定ＣＭｋおよび／または照射ケースＩｊの生成は、完全にランダムでなくても

よい。
【０１００】
モデル設定ＣＭｋの生成はとりわけ、可能性の余地を生理学的に現実的なモデル設定に制限する生理学的考察に基づいていてもよい。たとえば、皮膚の第１の層からの考え得る厚さを実験で実際に観測される範囲（８ｍｍ、４０ｍｍ）に制限することも可能であり、また、この層の水分濃度を厚さごとに限定された範囲に制限することも可能である（角質層の水分濃度は、その厚さと相関する）。
【０１０１】
照射ケースＩｊの生成では特に、波長および／またはパワーで与えられる非侵襲センサ１で利用可能な光源１１ａの制約、あるいは、分析する標的環境２の種類に関連する変調周波数の範囲または関心パラメータに関連する波長を考慮に入れることができる。
【０１０２】
一変形例として、設定データベースモデルは、実際の状況における実験で得られたバイト（モデル設定ＣＭｋ、照射ケースＩｊ、関心パラメータ、実際に測定された信号の成分の振幅および位相）のみを含むことも可能であるし、このように実際の状況で得られたバイトおよびシミュレーションにより得られたバイトを同時に含むことも可能である。
【０１０３】
対応表
モデル設定のデータベースから、シミュレーションモジュール１５において、人工知能モデルをトレーニングすることができる。
【０１０４】
人工知能モデルは、学習後、逆問題を解くことができる。すなわち、図５に示すように、模擬された光音響信号および照射ケースＩｊの照射パラメータを把握することによって、標的環境２の関心パラメータおよびモデル設定ＣＭｋひいては層数Ｎおよびレベル１パラメータを見出すことができる。
【０１０５】
学習したモデル（以降、逆モデルと称する）は、適応モジュール１４に送信して、このモジュールのメモリに格納することができる。
【０１０６】
学習ゲームおよび／または異なる学習ルールによって、複数の異なる逆モデルを学習可能である。
【０１０７】
複数の照射ケースＩｊが同じモデル設定ＣＭｋと関連付けられ得る範囲において、統計分析技術および／または人工知能を使用することにより、エネルギー消費を最小化し得る所望の精度および／またはデータ測定量での関心パラメータの測定を可能にする照射ケースＩｊを識別することも可能である。
【０１０８】
特に、トレーニング済みモデルにおける変数の影響（「特徴の重要性」）の分析を実行することができる。この分析の最後には、最適化された（照射波長および照射波長ごとの変調周波数ｆｍｏｄの数が制限された）照射ケースＩｏｐｔ．ｋを各モデル設定ＣＭｋと関連付けることができる。
【０１０９】
モデル設定ごとに作業することも可能であるし、モデル設定を分類して、最適な照射ケースＩｏｐｔ．ｃａｔ．ｋをモデル設定の各カテゴリと関連付けることも可能である。
【０１１０】
対応表の目的は、図６ａ～図９ｂに照らして理解することができる。これらの図面の背景は、皮膚中の間質血糖を測定することである。逆モデルは、この背景において、バイト（モデル設定（ＣＭｋ）、照射ケース（Ｉｊ）、関心パラメータ）、および各バイトと関連付けられている検出セルにより検出された音響または熱信号を含むモデル設定のデータベースに関してトレーニングされる。

【０１１１】
データベースからのデータは、
角質層をモデル化した上層の厚さが１８ｍｍよりも大きな２層皮膚のモデル設定に対応する第１の「厚層」群と、
角質層をモデル化した上層の厚さが１８ｍｍよりも小さな２層皮膚のモデル設定に対応する第２の「薄層」群と
の２つの群へとセグメント化されたものである。
【０１１２】
逆モデルは、６つの異なる変調周波数に対して検出された信号により各群についてトレーニングされる。その後、図６ａおよび図６ｂに示すように、得られた２つの逆モデルそれぞれに対して、変数の影響の分析が実行される。このような変数の影響の分析は、以下のように結論付けることができる。
「厚層」群のモデル設定については、照射パラメータ（波長１０３４ｃｍ$^{-1}$、２つの異なる変調周波数５０Ｈｚおよび２００Ｈｚ）が所望の正確な血糖測定結果を得るのに十分なものであり、これらの周波数それぞれで検出された信号のモジュール（振幅に相当）の分析で十分である。
「薄層」群のモデル設定については、照射パラメータ（波長１０３４ｃｍ$^{-1}$、２つの異なる変調周波数５０Ｈｚおよび４００Ｈｚ）およびこれらの周波数それぞれで検出された信号のモジュール（振幅に相当）の分析が血糖測定結果を所望の精度で得るのに十分である。
【０１１３】
したがって、このプロセスでは、検出されたモデル設定に対する照射ケースの適応により、測定の精度を制御しつつ、照射ごとのエネルギー消費を抑えられることが了解される。
【０１１４】
このことは、完全な照射、すなわち、この場合には想定される６つの変調周波数に従う照射（「厚層」群については図７ａ、「薄層」群については図８ａ）、または最適な照射ケースに限定される照射（「厚層」群については図７ｂ、「薄層」群については図８ｂ）で得られた測定結果を観察することにより納得することができる。
【０１１５】
「厚層」群については、６つの考え得る変調周波数のうちの２つのみ（この場合は、５０Ｈｚおよび２００Ｈｚ）の選択、および、これらの周波数それぞれで検出された信号成分の振幅（または同等に、モジュール）のみの分析によって、
平均２乗誤差の相対変動が７％であり、
消費が少なくとも３分の１に抑制され、
平均２乗誤差が１０．５ｍｇ／ｄＬ～１１．２ｍｇ／ｄＬとなったため、最適な照射ケースの関心変数の選択に際して、この場合の最大許容ＲＭＳＥと考えられる目標閾値２０ｍｇ／ｄＬを十分に下回っていた。
【０１１６】
「薄層」群については、６つの考え得る変調周波数のうちの２つのみ（この場合は、５０Ｈｚおよび４００Ｈｚ）の選択、および、これらの周波数それぞれで検出された信号成分の振幅（または同等に、モジュール）のみの分析によって、
平均２乗誤差の相対変動が２０％であり、
消費が少なくとも３分の１に抑制され、
平均２乗誤差が４．９ｍｇ／ｄＬ～５．８ｍｇ／ｄＬとなったため、最適な照射ケースの関心変数の選択に際して、この場合の最大許容ＲＭＳＥと考えられる目標閾値２０ｍｇ／ｄＬを十分に下回っていた。したがって、この場合の平均２乗誤差は、相対変動が無視できなくても、最適な照射ケースの選択時にはその絶対値の制御が維持される。
【０１１７】
一方、特定の照射ケースおよび特定の逆モデルの場合のモデル設定の関連付けがない場

合、すなわち、２つの群「薄層」および「厚層」のモデル設定全体に関して単一の逆モデルがトレーニングされ、これら２つの群「薄層」および「厚層」のモデル設定すべてに適応する照射ケースに従って照射が行われる場合には、技術的効果が得られないことが分かる。

【０１１８】

２つの群の全体に対して選択される最適な照射ケースは図６ｃに見られ、選択される照射パラメータは（波長１０３４ｃｍ$^{-1}$、２つの異なる変調周波数２００Ｈｚおよび４００Ｈｚ）であり、これらの周波数それぞれで検出された信号のモジュール（振幅に相当）の分析が必要である。

【０１１９】

図９ａおよび図９ｂに見られるように、６つの異なる変調周波数に従う照射（ＲＭＳＥ＝１３．０ｍｇ／ｄＬ）から、最も影響が大きいものと識別された２つの変調周波数（すなわち、２００Ｈｚおよび４００Ｈｚ）に従う照射（ＲＭＳＥ＝２６．９ｍｇ／ｄＬ）に移行し、これらの周波数それぞれで検出された信号の振幅のみを分析する場合は、平均２乗偏差が３倍される。この例で２０ｍｇ／ｄＬに固定されているＲＭＳＥの閾値も超えており、この閾値を順守するには、他の影響する変数も考慮する必要があることを示している。

【０１２０】

対応表は場合により、特に初期照射の観点から、全群に対する最適な照射ケースを含み得る。上記の例において、初期照射のためのＲＭＳＥ値に関する基準を満たすには、少なくとも１つの付加的な変調周波数すなわち５０Ｈｚを含むことが必要になるものと了解される。そして、おそらくは消費の抑制も可能となるが、２分の１程度に過ぎない。

【０１２１】

以上、図７ａ～図９ｂにおいては、特に、標的環境２の考え得る状態のセットを複数のカテゴリにセグメント化し、これらのカテゴリごとに最適な照射ケースと関連付けることを可能にする対応表によって、精度が制御された測定で消費を抑制する技術的効果が得られることが分かる。

【０１２２】

この場合、照射パラメータの数（すなわち、ほとんどの情報を運ぶ２つの量）は、すべての可能性を含むわけではない照射であってもＲＭＳＥが２０ｍｇ／ｄＬ未満を維持するように選択されたものであり、その精度は、血糖センサの分野での使用に従うと、低血糖ではこの閾値よりも優れている。ただし、ＲＭＳＥ値を別の閾値（たとえば、１５ｍｇ／ｄＬ、１０ｍｇ／ｄＬ、あるいは５ｍｇ／ｄＬ）よりも低くするため、考え得るすべての照射パラメータの中から３つ、４つ、またはそれ以上を選択することも可能である。

【０１２３】

選択される照射パラメータの数は、各照射に対して利用可能な電力と許容ＲＭＳＥとの間の妥協から生じる。

【０１２４】

これらの対（ＣＭｋ，Ｉｏｐｔ．ｋ）または（モデル設定のカテゴリｋ，Ｉｏｐｔ．ｃａｔ．ｋ）は、非侵襲センサ１のメモリ（たとえば、シミュレーションモジュール１５および／または適応モジュール１４のメモリ）中の対応表に格納される。

【０１２５】

また、各モデル設定ＣＭｋまたは各モデル設定カテゴリに対応する逆モデルについても、非侵襲センサ１のメモリ（たとえば、シミュレーションモジュール１５および／または適応モジュール１４のメモリ）に格納される。

【０１２６】

この段階では、本発明に係る測定方法の実行に必要な要素の準備が整っている。

【０１２７】

対応表により、測定対象の標的の状態に関する標的の完全な光学スペクトルを測定中に確立する必要がないことは既に了解されている。現在のモデル設定に対応する最適な照射

ケース、すなわち、現在の測定の標的環境２を最も良く表すレベル１パラメータの値の自動選定は、対応表により実行され得る。

【０１２８】

したがって、本発明に係る測定方法によれば、従来技術のプロセスと比較して、同一の精度あるいはより高い精度で、センサ１のエネルギー消費を抑えることができる。

【０１２９】

関心パラメータを測定する方法

間接的な光音響検出に基づく非侵襲センサ１によって関心パラメータを測定する方法を図２に示す。これは、以下のステップを含む。

ａ）初期化

所定の基準に基づいて、最初の照射に関する標的環境２の初期モデル設定を選定する。たとえば、図２の場合は、初期モデル設定ＣＭｉｒｒａｄがモデル設定ＣＭｋである。

この初期化には、さまざまな選択肢を使用可能である。

特に、モデル設定のデータベースおよび／または実験的測定のデータベースから間質血糖を測定する場合は、患者集団または所与の患者に対して、レベル１パラメータのセットおよび平均血糖を決定することができる。平均パラメータのこのセットは、初期モデル設定ＣＭｋに対応するが、これは、他の情報がない場合、特に、測定履歴がない場合に、次の測定に最適である確率が最も高い。

ｂ）対応表により、適応モジュール１４のプロセッサは、初期モデル設定（たとえば、ＣＭｋ）と関連付けられている照射ケースＩｏｐｔ．ｋを決定する。

ｃ）最初の照射では、モデル設定ＣＭｋに対する最適な照射ケースＩｏｐｔ．ｋの照射パラメータに応じて、光源１１ａにより標的環境２の最初の照射を実行する。

ｄ）ＰＡ検出

光音響検出セル１２により、照射に応答して生成された実際の光音響信号を検出する。信号処理モジュール１３は、必要に応じて、この実際の光音響信号を受信および処理して、処理後に適応モジュール１４に送信する。

ｅ）逆問題を解く

学習した（特に、少なくともモデル設定ＣＭｋに対応する）逆モデルを実行する適応モジュール１４のプロセッサは、（図５に示すように）実際の光音響信号および照射ケースＩｏｐｔ．ｋを入力として受信し、ＣＭｍｅｓおよび関心パラメータに留意して、進行中の標的環境２のモデル設定を決定する。

ｆ）モデル設定の検証

適応モジュール１４は、照射に用いられるモデル設定ＣＭｉｒｒａｄ（最初の測定の場合の初期化ステップによるモデル設定ＣＭｋ（別の測定に対しては場合により異なるモデル設定ＣＭｌ））に対して、進行中の標的環境２のモデル設定ＣＭｍｅｓを比較する。以下の２つのシナリオが考えられる。

ケース１）ＣＭｍｅｓとして測定される標的環境２のモデル設定が、照射に使用されたモデル設定ＣＭｉｒｒａｄと同一である場合は、進行中の生理学的状況（事前には知られておらず、時間とともに変化することに留意する）に対して、選定された照射パラメータが最適であり、関心パラメータの決定に使用された逆モデルも同様である。結果として、適応モジュール１４によりステップｆにおいて決定された関心パラメータが測定の結果である。

ケース２）ＣＭｍｅｓとして測定される標的環境２のモデル設定が、モデル設定ＣＭｉｒｒａｄとは異なる場合、適応モジュールのプロセッサは、対応表を使用して、適応モジュール１４により推定されるモデル設定ＣＭｍｅｓにより適した新しいモデル設定ＣＭｌ（ｌ≠ｋ）を決定する。特に、ＣＭｌ＝ＣＭｍｅｓを選定することができる。ただし、特に長期間にわたる測定の履歴を考慮したい場合は、他の選定も可能であって、過去に選定された少なくとも２つのモデル設定を考慮する。そして、適応モジュール１４のプロセッサは、対応表において、標的環境２のモデル設定ＣＭｌに対する最適な照射ケースＩｏｐｔ．ｌを探索し、対応するパラメータを照射デバイス１１に送信する。

その後、標的環境２は、照射ケースＩｏｐｔ．ｌの照射パラメータに応じて、新たな照射（後続の照射）を受ける。そして、ステップｄ）「検出」と、必要に応じて光音響信号処理およびステップｅ）「逆問題を解く」が再度繰り返される。

【０１３０】

この方法は、最も多くて１つのステップｆ）「モデル設定の検証」を含むことができる。

【０１３１】

あるいは、この方法は、ステップｆ）「モデル設定の検証」の再度繰り返しを含んでいてもよい。

【０１３２】

ＣＭｍｅｓとして表される標的環境２のモデル設定は、モデル設定ＣＭｉｒｒａｄとは異なる場合がある。実際のところ、

初期化基準に従って（ＣＭｉｒｒａｄは、特に患者の測定履歴がない場合、「平均」モデル設定である（最初の照射の場合））、または

過去の測定結果に基づいて（ＣＭｉｒｒａｄは、過去の照射後の測定結果を把握している患者に最適なモデル設定である）、

ＣＭｉｒｒａｄが選定されている。

【０１３３】

したがって、ＣＭｉｒｒａｄの検証は、進行中の照射により得られる付加的な情報、すなわち、光音響検出セル１２により検出される信号により実行される。偶然にもＣＭｍｅｓ＝ＣＭｉｒｒａｄとなった場合は、新たな照射を行う必要がなく、関心パラメータの値は、得られる可能性のある最も正確な値である。一方、モデル設定の検証ステップは、付加的な情報、すなわち、この場合の測定の精度が最大であることの確認を与える。

【０１３４】

ＣＭｍｅｓがＣＭｉｒｒａｄとは異なる場合は、照射パラメータおよびモデル設定の適応によって、少なくとも１回の追加照射により測定精度が向上するものの、エネルギー消費は常に制御され、第２の検証ステップにより、測定の精度が最大であることが確認される。

【０１３５】

（図２に示すように）検証ステップの再度繰り返しを許可する場合は、プロセスの出力において、測定精度が最大である旨の付加的な情報を取得する。

【０１３６】

一般的に、この場合は、最初の照射または２回の照射の後に関心パラメータの測定結果が得られる。ただし、プロセスの収束および／または消費エネルギーの制限のため、モデル設定の検証ステップ数の限界を予測することができる。

【０１３７】

すべての場合において、対応表に基づく照射ケースＩｊの選定は、進行中の生理学的標的環境２のモデル設定に関する非冗長情報を有する値のみを保持することによって、照射に使用される変調周波数および波長の数を制限することを可能にし、センサのエネルギー消費を所定の値に制限するための所望のおよび／または最適な測定精度を得るのに十分であることが分かる。

【０１３８】

たとえば、生理学的状況が２つの濃度（たとえば、水および血糖）をそれぞれ特徴とする３つの層に対応する場合、逆問題の解は、２×３＝６個が未知の問題である。変調周波数および適切に選定された波長に対応する光音響信号の３つの成分それぞれの振幅および位相を把握することにより、所望の精度で逆問題を解けるはずである。これらの変調周波数および最適波長の最適な選定に難点が残るものの、これについては対応表を使用して解く。

【０１３９】

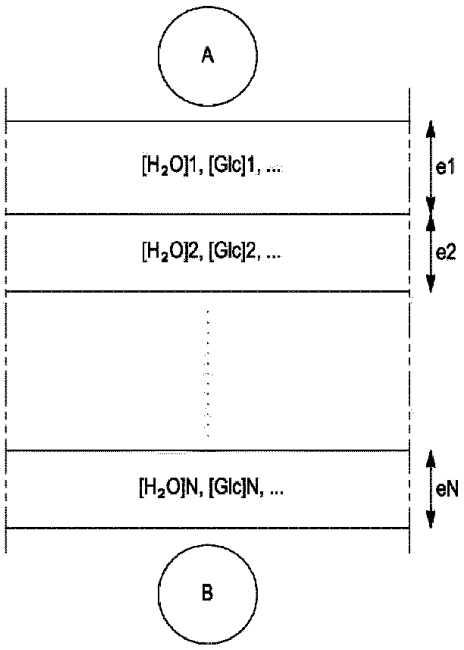
したがって、センサ１の消費は制限または制御される。

【０１４０】
２回または３回の照射が必要な場合であっても、各照射ステップは、考え得る周波数変調ごとに完全な吸収スペクトルを得るのに必要な電力よりも少ない限られた電力しか必要としない。
【０１４１】
このモデル設定の検証ステップによって、
現在の生理学的状況を事前に把握することなく、検出された光音響信号の関心パラメータの値の推定を可能にする逆モデルが、現在の生理的状況に最も関連する逆モデルとなるようにするセンサ１の自動再校正と、
後続の照射に使用されるパラメータが、標的環境に関する情報、特に、最後に検出された光音響信号により提供される情報に関して最適となるようにする照射ケースの調整とが可能になる。
【０１４２】
本発明に係る測定プロセスをさらに最適化するには、複数の実施形態が考えられる。
【０１４３】
特に、シミュレーションデバイス１５の人工知能モデルは、模擬モデル設定のデータベースに関する予備トレーニングの後、所与の患者または所与の患者群の実際の状況に対応する実験的なモデル設定のデータベースに関する再トレーニングが可能であり、これによって、網羅的な実験データのセットを要することなく、逆モデルが実際の状況を正しく予測できるようにする。この場合、逆学習モデルは、転移学習段階（「転移学習」）を含み得る。
【符号の説明】
【０１４４】
１　間接的な光音響検出に基づく非侵襲センサ
１１　照射デバイス
１１ａ　光源
１１ｂ　光源１１ａの強度を変調するためのデバイス
１１ｃ　光源１１ａの強度の変調周波数ｆｍｏｄの制御デバイス
１２　検出セル
１３　信号処理モジュール
１４　適応モジュール
１５　シミュレーションモジュール

【図面】

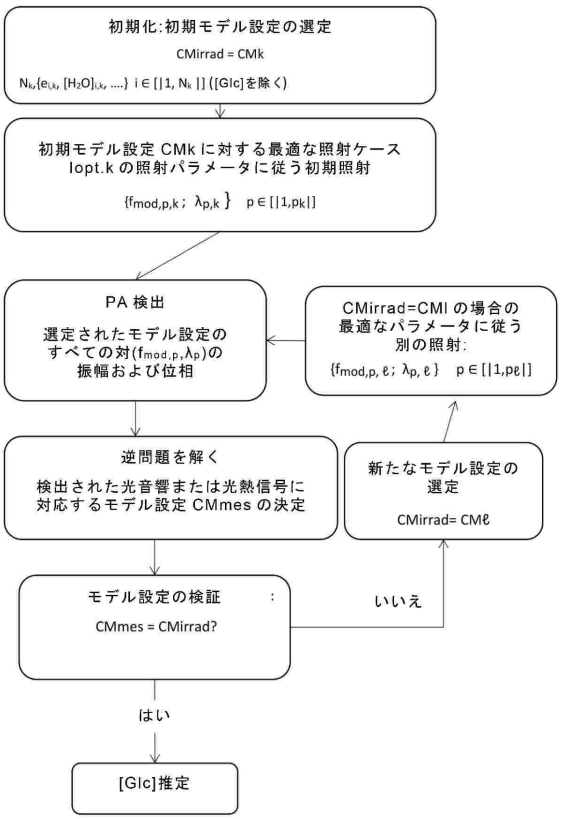
【図１】

figure 1



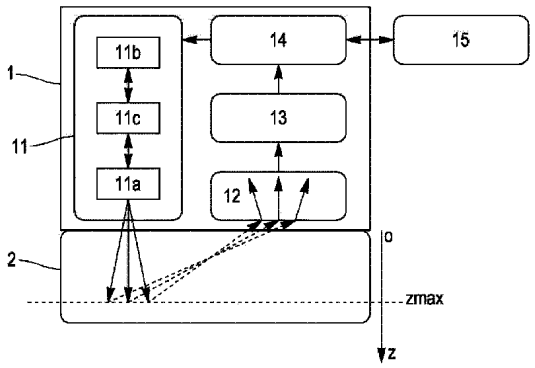
【図２】

Fig. 2



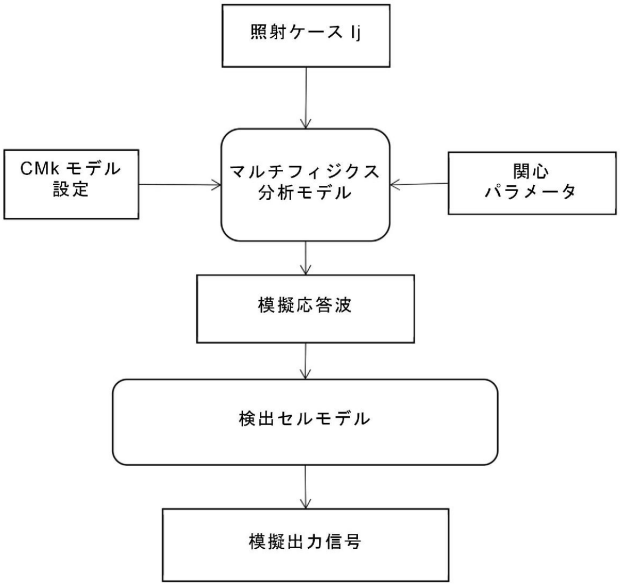
【図３】

figure 3



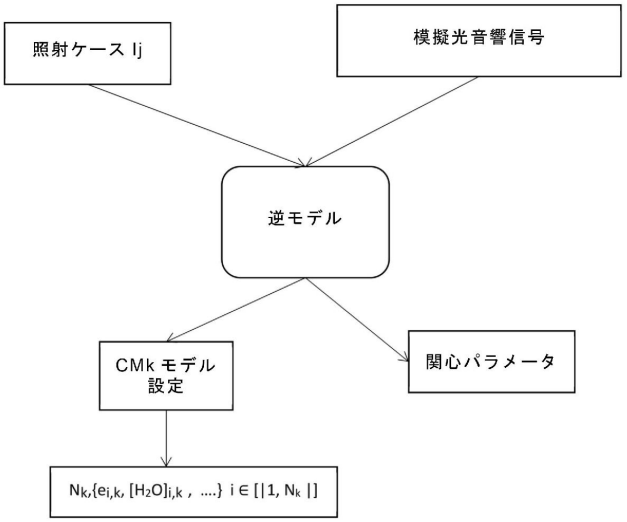
【図４】

Fig. 4



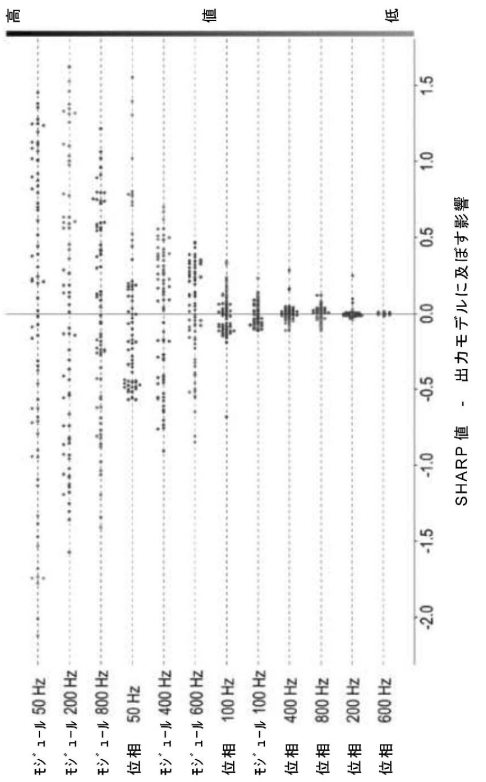
【図５】

Fig. 5



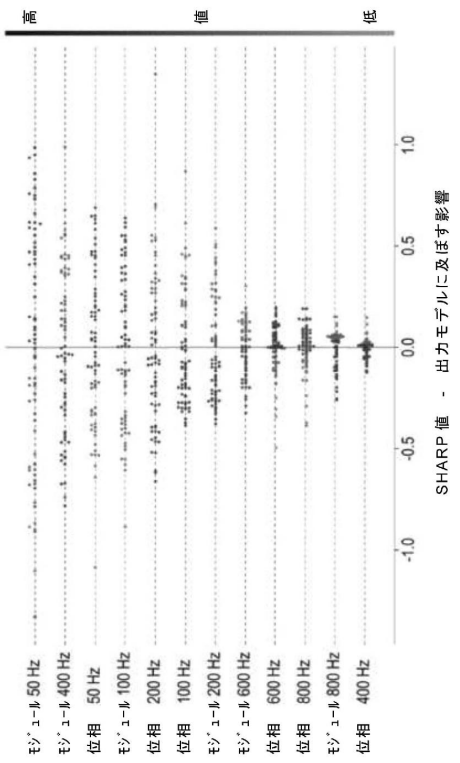
【図６ａ】

Fig. 6a



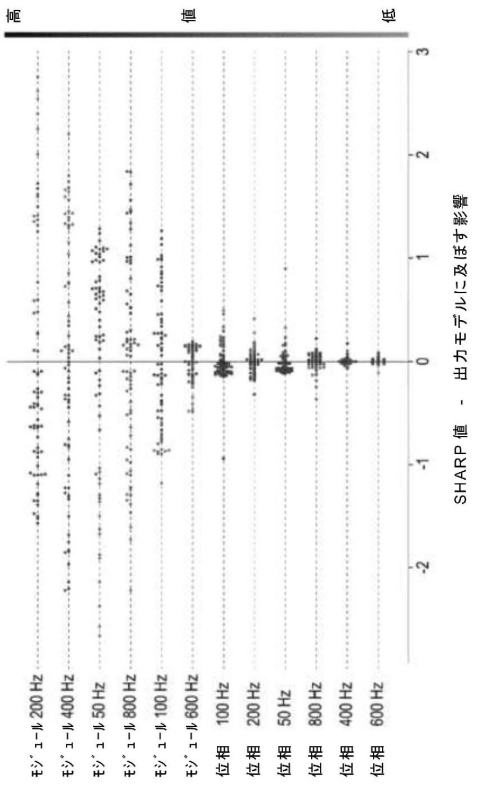
【図６ｂ】

Fig. 6b



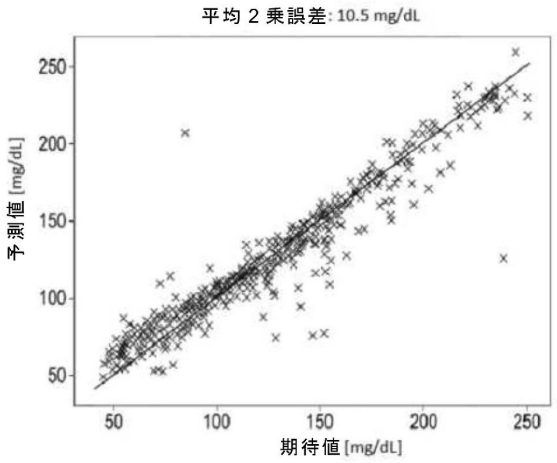
【図６ｃ】

Fig. 6c



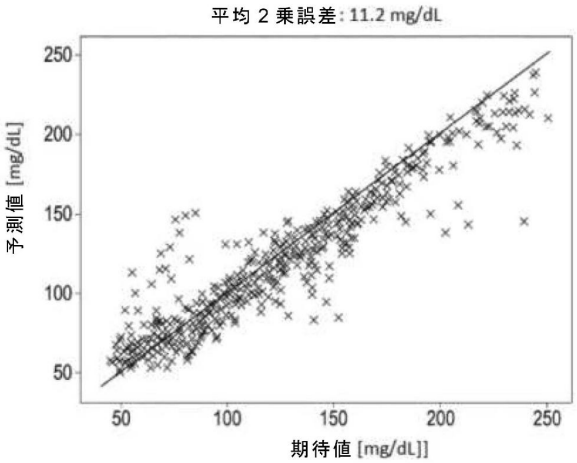
【図７ａ】

Fig. 7a



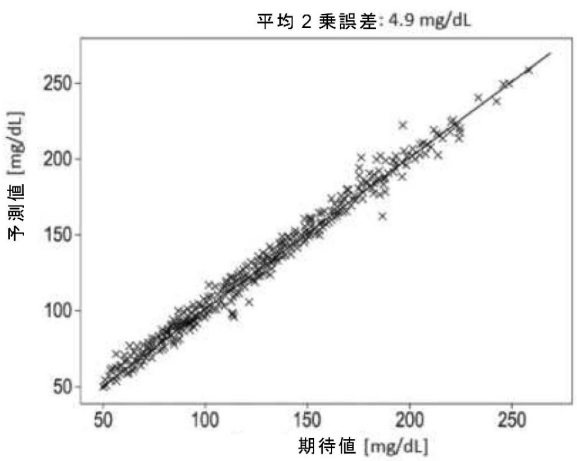
【図７ｂ】

Fig. 7b



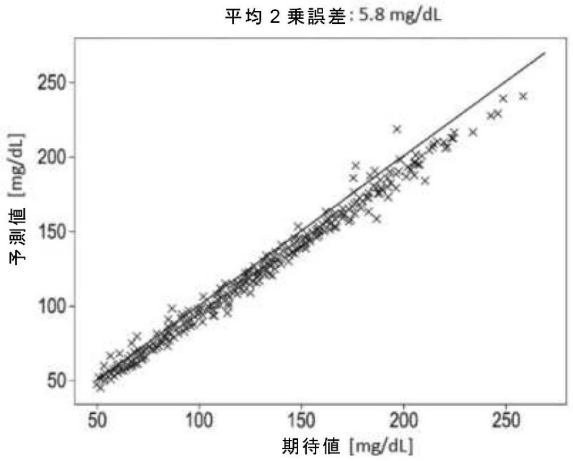
【図８ａ】

Fig. 8a



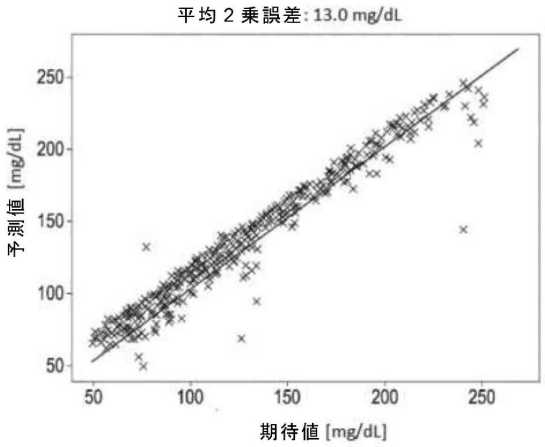
【図８ｂ】

Fig. 8b



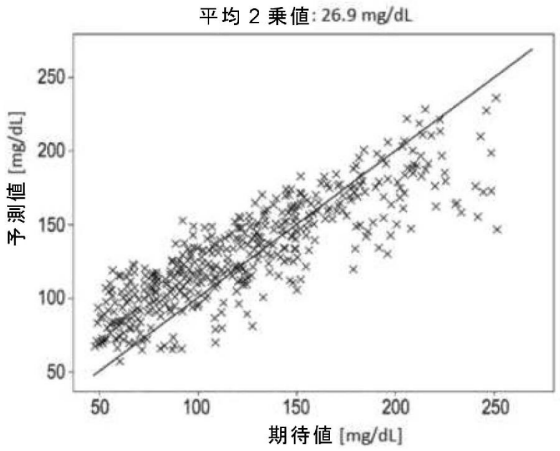
【図９ａ】

Fig. 9a



【図９ｂ】

Fig. 9b



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/056879

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B 5/145(2006.01)i; ***A61B 5/1455***(2006.01)i; ***A61B 5/00***(2006.01)i; ***G01N 21/27***(2006.01)i; ***G16H 50/20***(2018.01)i

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)

A61B; G01N; G16H

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 practicable, 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.
A	US 2017042428 A1 (KELLNBERGER STEPHAN [DE] ET AL) 16 February 2017 (2017-02-16) paragraphs [0001] - [0013] paragraphs [0024] - [0027] paragraphs [0053] - [0054]	1-7
A	EP 2460470 A1 (PANASONIC ELEC WORKS CO LTD [JP]) 06 June 2012 (2012-06-06) paragraphs [0012] - [0026] paragraphs [0076] - [0091]	1-7
A	US 2003023152 A1 (ABBINK RUSSELL E [US] ET AL) 30 January 2003 (2003-01-30) paragraph [0193] paragraphs [0272] - [0275]	1-7
A	TRONSTAD CHRISTIAN ET AL. "Non-invasive prediction of blood glucose trends during hypoglycemia" *ANALYTICA CHIMICA ACTA*, Vol. 1052, 15 December 2018 (2018-12-15), pages 37-48 DOI: 10.1016/J.ACA.2018.12.009 ISSN: 0003-2670, XP085583751 the whole document	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family 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 application or patent 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 April 2023	**20 April 2023**
Name and mailing address of the ISA/EP **European Patent Office** **p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk** **Netherlands** Telephone No. **(+31-70)340-2040** Facsimile No. **(+31-70)340-3016**	Authorized officer **Loveniers, Kris** Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/EP2023/056879

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2017042428 A1	16 February 2017	EP 3133980 A1	01 March 2017
		US 2017042428 A1	16 February 2017
		WO 2015162215 A1	29 October 2015
EP 2460470 A1	06 June 2012	CN 102469962 A	23 May 2012
		EP 2460470 A1	06 June 2012
		JP 5186044 B2	17 April 2013
		JP WO2011013694 A1	10 January 2013
		US 2012166092 A1	28 June 2012
		WO 2011013694 A1	03 February 2011
US 2003023152 A1	30 January 2003	CA 2445868 A1	24 October 2002
		EP 1379166 A1	14 January 2004
		US 2003023152 A1	30 January 2003
		WO 02082990 A1	24 October 2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2023/056879

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61B5/145 A61B5/1455 A61B5/00 G01N21/27 G16H50/20
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61B G01N G16H

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2017/042428 A1 (KELLNBERGER STEPHAN [DE] ET AL) 16 février 2017 (2017-02-16) alinéas [0001] - [0013] alinéas [0024] - [0027] alinéas [0053] - [0054] -----	1-7
A	EP 2 460 470 A1 (PANASONIC ELEC WORKS CO LTD [JP]) 6 juin 2012 (2012-06-06) alinéas [0012] - [0026] alinéas [0076] - [0091] -----	1-7
A	US 2003/023152 A1 (ABBINK RUSSELL E [US] ET AL) 30 janvier 2003 (2003-01-30) alinéa [0193] alinéas [0272] - [0275] -----	1-7
	-/--	

[x] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[x] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent;; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent;; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
13 avril 2023	20/04/2023

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Loveniers, Kris

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2023/056879

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	TRONSTAD CHRISTIAN ET AL: "Non-invasive prediction of blood glucose trends during hypoglycemia", ANALYTICA CHIMICA ACTA, vol. 1052, 15 décembre 2018 (2018-12-15), pages 37-48, XP085583751, ISSN: 0003-2670, DOI: 10.1016/J.ACA.2018.12.009 le document en entier -----	1-7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/EP2023/056879

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2017042428 A1	16-02-2017	EP 3133980 A1	01-03-2017
		US 2017042428 A1	16-02-2017
		WO 2015162215 A1	29-10-2015
EP 2460470 A1	06-06-2012	CN 102469962 A	23-05-2012
		EP 2460470 A1	06-06-2012
		JP 5186044 B2	17-04-2013
		JP WO2011013694 A1	10-01-2013
		US 2012166092 A1	28-06-2012
		WO 2011013694 A1	03-02-2011
US 2003023152 A1	30-01-2003	CA 2445868 A1	24-10-2002
		EP 1379166 A1	14-01-2004
		US 2003023152 A1	30-01-2003
		WO 02082990 A1	24-10-2002

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (avril 2005)

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　近藤 直樹
(74)代理人　100139712
弁理士　那須 威夫
(74)代理人　100141553
弁理士　鈴木 信彦
(72)発明者　モンプール シリエル
フランス ３８０００ グルノーブル リュー デ クレール １６
(72)発明者　ガレゴス アレクサンドル
フランス ７５００２ パリ リュー バショモン １１
(72)発明者　ブラン ロマン
フランス ３８０００ グルノーブル リュー ピエール デュポン １５

Ｆターム（参考）　2G059　AA01 BB12 CC16 EE02 GG01 GG02 GG06 HH01 MM01
4C038　KK10 KL05 KL07

【要約の続き】
含む、測定方法である。