

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6651446号
(P6651446)

(45) 発行日 令和2年2月19日(2020.2.19)

(24) 登録日 令和2年1月24日(2020.1.24)

(51) Int.Cl.		F I			
A 6 1 B	5/00	(2006.01)	A 6 1 B	5/00	A
A 6 1 B	8/08	(2006.01)	A 6 1 B	8/08	
G O 1 N	33/49	(2006.01)	G O 1 N	33/49	G
G O 1 N	33/53	(2006.01)	G O 1 N	33/53	T

請求項の数 14 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2016-530463 (P2016-530463)	(73) 特許権者	514029304
(86) (22) 出願日	平成26年7月25日 (2014.7.25)		エコセンス
(65) 公表番号	特表2016-529971 (P2016-529971A)		ECHOSSENS
(43) 公表日	平成28年9月29日 (2016.9.29)		フランス国、エフー75013 パリ、ブ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/066102		ラス ディタリー 30
(87) 国際公開番号	W02015/014763		30 Place d'Italie, F
(87) 国際公開日	平成27年2月5日 (2015.2.5)	(74) 代理人	110001173
審査請求日	平成29年7月7日 (2017.7.7)		特許業務法人川口国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	61/861,760	(72) 発明者	サンドラン, ローラン
(32) 優先日	平成25年8月2日 (2013.8.2)		フランス国、94240・ライ・レ・ロー
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	ミエット, ベロニク
			フランス国、94800・ビルジュイフ、
			リュ・ルネ・アモン・30
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトまたは動物の信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを算出するための非侵襲的システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒトまたは動物のスコアを算出するための非侵襲的システム(1)であって、

1つ以上の血液パラメータの測定を実行するように構築および配置されている血液分析器測定スレーブデバイス(2)であって、ポイントオブケア検査である前記血液分析器測定スレーブデバイスと、

物理学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されているエラストグラフィ測定スレーブデバイス(7)と、

前記1つ以上の血液パラメータおよび物理学的パラメータを収集し、前記ヒトまたは動物のスコアを算出するように構築および配置されているマスターデバイス(10)とを備え、前記スコアが、1つ以上の血液パラメータおよび物理学的パラメータを含む、

非侵襲的システム(1)。

【請求項2】

1つ以上の血液パラメータの測定を実行するように構築および配置されている血液分析器測定スレーブデバイス(2)が、in vitro分析器測定スレーブデバイスである、請求項1記載の非侵襲的システム(1)。

【請求項3】

血液分析器測定スレーブデバイスが、

- アルブミン、
- アルカリホスファターゼ、

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
 - アラニンアミノトランスフェラーゼ、
 - アミラーゼ、
 - ビリルビン、
 - 血中尿素窒素、
 - カルシウム、
 - クレアチンキナーゼ、
 - 塩化物、
 - クレアチニン、
 - c - 反応性タンパク質、
 - ガンマグルタミル、
 - トランスペプチダーゼ、
 - グルコース、
 - カリウム、
 - マグネシウム、
 - ナトリウム、
 - リン、
 - 総二酸化炭素、
 - 総タンパク質、
 - 尿酸、
 - 総コレステロール (v h o l e s t e r o l)、
 - 高密度リポタンパク質、
 - トリグリセリド、
 - ヒアルロン酸、
 - アルファ2 マクログロブリン、または
それらの任意の組み合わせ
- からなる群から選択される 1つ以上の血液パラメータを測定するように構築および配置されている、請求項 2 記載の非侵襲的システム (1)。
- 【請求項 4】
- 血液分析器測定スレーブデバイスが、
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
 - ヒアルロン酸、
 - アラニンアミノトランスフェラーゼ、
 - ビリルビン、
 - アルファ2 マクログロブリン、
 - ガンマグルタミル
- トランスペプチダーゼ またはそれらの任意の組み合わせ
- からなる群から選択される 1つ以上の血液パラメータを測定するように構築および配置されている、請求項 3 記載の非侵襲的システム (1)。
- 【請求項 5】
- 血液分析器測定スレーブデバイスが、
- 血小板、
 - 白血球、
 - 赤血球、
 - プロトロンビン指数、
- および
- I N R、またはそれらの任意の組み合わせ
- からなる群から選択される血液学的パラメータを測定するように構築および配置されている、請求項 2 記載の非侵襲的システム (1)。
- 【請求項 6】

10

20

30

40

50

血液分析器測定スレーブデバイスが、

- 血小板、
 - プロトロンビン指数、
- および

- I N R、またはそれらの任意の組み合わせ

からなる群から選択される血液学的パラメータを測定するように構築および配置されている、請求項5記載の非侵襲的システム(1)。

【請求項7】

i n v i t r o分析器測定スレーブデバイスが、DNA系試験分析器(12)である、請求項2記載の非侵襲的システム(1)。

10

【請求項8】

DNA系試験分析器(12)が、

- I L 2 8、
- A Z I N 1、
- T L R 4、および
- T R P M 5、またはそれらの任意の組み合わせ

からなる群から選択される遺伝子マーカーを測定するように構築および配置されている、請求項7記載の非侵襲的システム(1)。

【請求項9】

i n v i t r o分析器測定スレーブデバイスが、免疫学的試験分析器(13)である、請求項2記載の非侵襲的システム(1)。

20

【請求項10】

免疫学的試験分析器(13)が、

- アルブミン、
- ビリルビン、
- C R P、
- フェリチン、
- アルファ2 マクログロブリン、
- ヒアルロン酸、
- ラミニン、
- アポリポタンパク質A1、
- ハプトグロビン、
- P I I I N P、
- T I M P - 1、
- M M P s、
- アディポネクチン、
- I L - 6、
- アルファフェトプロテイン、
- C K 1 8、
- ケモカインリガンド2、
- T N Fアルファ、
- H b A 1 c、
- 抗H C V、
- H B s A g、
- H B s A b、
- H b e A g、
- H b e A b、および
- H b c A b またはそれらの任意の組み合わせ

30

からなる群から選択される遺伝子マーカーを測定するように構築および配置されている、請求項9記載の非侵襲的システム(1)。

50

【請求項 1 1】

エラストグラフィードバイス(7)が、

- 弾性、
- 硬直度、
- 粘性、
- 超音波減衰、および
- せん断波速度、またはそれらの任意の組み合わせ

からなる群からの肝臓のパラメータを測定するように構築および配置されている、請求項 1 記載の非侵襲的システム(1)。

【請求項 1 2】

個人的および人口統計学的パラメータを収集するように構築および配置されているスレーブデバイス(9)を備え、マスターデバイス(10)が、前記個人的および人口統計学的パラメータ収集し、スコアを算出するように構築および配置されており、前記スコアが、個人的および/または人口統計学的パラメータを含む、請求項 1 記載の非侵襲的システム(1)。

【請求項 1 3】

マスターデバイス(10)が、サーバである、請求項 1 記載の非侵襲的システム(1)。

【請求項 1 4】

マスターデバイス(10)が、スレーブデバイス(2)内に位置している、請求項 1 記載の非侵襲的システム(1)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概ね、ヒトまたは動物の正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを算出するように配置および解釈されている非侵襲的システムに関する。

【背景技術】

【0002】

数多くの様々な血液検査が、慢性C型肝炎ウイルス感染を患う患者における線維症または肝硬変を診断するように設計されてきた(HepaScore、APRI、ELF、FIB-4、FibroIndex、FibroTest、FibroSure、FibroMeter等。刊行物「Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection, Annals of Internal Medicine, June 4, 2013」には、このような血液検査が開示されている。これらは全て、登録商標である。)。これらの血液検査は、血清マーカー、人口統計学的情報に関連する一般的な血液パラメータ(血液学、生化学)および個人的パラメータ、例えば、体重、身長等を基にしている場合がある。

【0003】

ヒトまたは動物から採取された血液サンプルまたは他の流体サンプルに含まれる物質の濃度を決定するための光分析用システムが、当該分野において周知である。このようなシステムは、一般的には、遠心分離により血液分画を行う。それらは、血清に働きかけ、他のものは、全血に働きかけることができる。分析対象の生物流体に、種々の試薬が添加される場合がある。

【0004】

同システムは、一般的には、光源と、生物流体-試薬混合物を含むサンプルからの光を検出するように配置されている光検出器とを備える。この光は、試薬と血液サンプルの成分との反応生成物により、部分的に吸収される。光が吸収される度合いは、血液サンプル中の反応生成物の濃度により決まる。サンプルを通過した光の強度を参照強度と比較することにより、血液サンプルと試薬との間での反応の所定成分濃度が決定され得る。ついで

10

20

30

40

50

、反応濃度は、血液サンプル中の対応する生化学的パラメータの濃度を算出するのに使用される。

【0005】

まとめると、このようなシステムは、血液を含む流体または他の体液サンプルに存在する生化学的パラメータを、迅速に遠心分離、分析および測定することができる。

【0006】

しかしながら、血液パラメータが肝臓の健康状態の間接的なマーカーのみであるので、これらの血液検査には、強い制限がある。さらに、血液パラメータを測定するのに使用されるシステム、使用される試薬の性質および血液採取場所から研究室への血液サンプルの輸送時間に応じて、結果が、研究室間でばらつく場合がある。これらの差異は、複数の生物マーカー定量に關与する数式の性能に明らかに影響を及ぼす。

10

【0007】

前述の理由のために、流体中に存在する成分の測定では、信頼できる、正確で、規格化されかつ完全なスコアを得ることができない。

【0008】

他のバイオマーカーが、肝疾患を評価するのに使用され得る。例として、物理的バイオマーカーである、振動制御過渡エラストグラフィーにより測定された肝臓の硬直度は、慢性肝疾患を患う患者における肝線維症に非常に十分相関することが示されてきた。刊行物「Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease, Hepatic Medicine: Evidence and Research 2010; 2」および「Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis; ultrasound in Medicine and Biology, Volume 29, Number 12, 2003」には、このような相関が開示されている。しかしながら、肝臓の硬直度は、他の要因、例えば、炎症およびうっ血により影響を受ける。おもしろいことに、肝臓の炎症は、血中の肝臓酵素の上昇レベルにより評価することができる。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

30

【0009】

【非特許文献1】 Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection, Annals of Internal Medicine, June 4, 2013

【非特許文献2】 Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease, Hepatic Medicine: Evidence and Research 2010; 2

【非特許文献3】 Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis; ultrasound in Medicine and Biology, Volume 29, Number 12, 2003

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の態様は、上記欠点を克服するシステムおよび方法を対象にする。したがって、本発明の実施形態は、ヒトまたは動物の正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを算出するように構築および配置されている非侵襲的システムを対象にする。

【0011】

50

これを達成するために、本発明の態様は、ヒトまたは動物のスコアを算出するための非侵襲的システムであって、

- 生物学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている測定スレーブデバイスと、

- 物理学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている測定スレーブデバイスと、

- 生物学的および物理学的パラメータを収集し、ヒトまたは動物のスコアを算出するように構築および配置されているマスターデバイスとを備え、スコアが、生物学的および物理学的パラメータを含む、非侵襲的システムを対象にする。

【0012】

算出されたスコアが定量的な生物学的パラメータおよび定量的な物理学的パラメータを考慮する場合、算出されたスコアは、正確で、信頼でき、規格化されかつ完全である。

【0013】

非限定的な実施形態において、生物学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている測定スレーブデバイスは、*in vitro*測定スレーブデバイスである。

【0014】

非限定的な実施形態において、物理学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている測定スレーブデバイスは、*in vivo*測定スレーブデバイスである。

【0015】

非限定的な実施形態において、*in vitro*測定スレーブデバイスは、臨床化学分析器である。

【0016】

非限定的な実施形態において、臨床化学分析器は、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アミラーゼ、ビリルビン、血中尿素窒素、カルシウム、クレアチンキナーゼ、塩化物、クレアチニン、C-反応性タンパク質、ガンマグルトミル、トランスペプチダーゼ、グルコース、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、リン、総二酸化炭素、総タンパク質、尿酸、総コレステロール、高密度リポタンパク質、トリグリセリド、ヒアルロン酸、アルファ2マクログロブリンまたはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される生化学的パラメータを測定するように構築および配置されている。

【0017】

非限定的な実施形態において、臨床化学分析器は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ヒアルロン酸、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、アルファ2マクログロブリン、ガンマグルトミルトランスペプチダーゼまたはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される生化学的パラメータを測定するように構築および配置されている。

【0018】

非限定的な実施形態において、*in vitro*測定スレーブデバイスは、臨床血液学分析器である。

【0019】

非限定的な実施形態において、臨床血液学分析器は、血小板、白血球、赤血球、プロトロンビン指数およびINRまたはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される血液学的パラメータを測定するように構築および配置されている。

【0020】

非限定的な実施形態において、血液学分析器は、血小板、プロトロンビン指数およびINRまたはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される血液学的パラメータを測定するように構築および配置されている。

【0021】

非限定的な実施形態において、*in vitro*測定スレーブデバイスは、DNA系試

10

20

30

40

50

験分析器である。

【0022】

非限定的な実施形態において、DNA系試験分析器は、IL28、AZIN1、TLR4およびTRPM5またはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される遺伝子メーカーを測定するように構築および配置されている。

【0023】

非限定的な実施形態において、*in vitro*測定スレーブデバイスは、免疫学系試験分析器である。

【0024】

非限定的な実施形態において、免疫学系試験分析器は、アルブミン、ビリルビン、CRP、フェリチン、アルファ2マクログロブリン、ヒアルロン酸、ラミニン、アポリポタンパク質A1、ハプトグロビン、PIIPNP、TIMP-1、MMPs、アディポネクチン、IL-6、アルファフェトプロテイン、CK18、ケモカインリガンド2、TNFアルファ、HbA1c、抗HCV、HbsAg、HbsAb、HbeAg、HbeAbおよびHbcAbまたはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるタンパク質メーカーを測定するように構築および配置されている。

10

【0025】

非限定的な実施形態において、*in vivo*測定スレーブデバイスは、エラストグラフィードバイスである。

【0026】

非限定的な実施形態において、エラストグラフィードバイスは、弾性、硬直性、粘性、超音波減衰およびせん断波速度またはそれらの任意の組み合わせからなる群からの肝臓のパラメータを測定するように構築および配置されている。

20

【0027】

非限定的な実施形態において、*in vivo*測定スレーブデバイスは、身体組成分析器である。

【0028】

非限定的な実施形態において、身体組成分析器は、体重、体脂肪含量またはそれらの任意の組み合わせからなる群からのパラメータを測定するように構築および配置されている。

30

【0029】

非限定的な実施形態において、非侵襲的システムは、個人的および人口統計学的パラメータを収集するように構築および配置されているマスターデバイスを備え、マスターデバイスは、個人的および人口統計学的パラメータ収集し、スコアを算出するように構築および配置されており、スコアは、個人的および/または人口統計学的パラメータを含む。

【0030】

非限定的な実施形態において、マスターデバイスは、サーバである。

【0031】

非限定的な実施形態において、マスターデバイスは、スレーブデバイス内に位置している。

40

【0032】

本発明の実施形態はまた、物理学的パラメータおよび生物学的パラメータを組み合わせたヒトまたは動物のスコアであって、

生物学的パラメータが、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アミラーゼ、ビリルビン、血中尿素窒素、カルシウム、クレアチンキナーゼ、塩化物、クレアチニン、C-反応性タンパク質、ガンマグルトミル、トランスペプチダーゼ、グルコース、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、リン、総二酸化炭素、総タンパク質、尿酸、総コレステロール、高密度リポタンパク質、トリグリセリド、ヒアルロン酸、アルファ2マクログロブリン、血小板、白血球、赤血球、プロトロンビン指数、INR、IL28、AZIN1、TLR4お

50

よびTRPM5、フェリチン、ラミニン、アポリポタンパク質A1、ハプトグロビン、PIINP、TIMP-1、MMPs、アディポネクチン、IL-6、アルファフェトプロテイン、CK18、ケモカインリガンド2、TNFアルファ、HbA1c、抗HCV、HBSAg、HBSAb、HBeAg、HBeAbおよびHbcAbまたはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、

物理学的パラメータが、弾性、硬直さ、粘性、超音波減衰、せん断波速度、身長および体重またはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、ヒトまたは動物のスコアにも関する。

【0033】

非限定的な実施形態において、ヒトまたは動物のスコアは、さらに、個人的および/または人口統計学的パラメータを組み合わせる。

10

【0034】

本発明の実施形態は、ヒトまたは動物から採取された生物学的サンプルと反応するように構築および配置されている試薬を含む使い捨てデバイスであって、使い捨てデバイスは、生物学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されているスレーブデバイス内に装填されるように構築および配置されており、使い捨てデバイスは、本発明の実施形態に基づくヒトまたは動物のスコアを識別するように構成されているデバイスを備える、使い捨てデバイスにも関する。

【0035】

本発明の実施形態は、ヒトまたは動物のスコアを算出するための非侵襲的方法であって、

20

患者のそばで、生物学的パラメータを測定および算出することと、
患者のそばで、物理学的パラメータを測定および算出することと、
測定および算出された生物学的および物理学的パラメータを含むヒトまたは動物のスコアを決定することを含む、非侵襲的方法にも関する。

【0036】

添付の図面は、本発明のさらなる理解を提供し、この明細書に包含され、この明細書の一部を構成し、説明とともに本発明の実施形態を例証し、本発明の原理を説明するために含まれる。

【図面の簡単な説明】

30

【0037】

【図1】本発明の実施形態に基づく、正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なヒトまたは動物のスコアを算出するための非侵襲的システムを表わす。

【図2】本発明の別の実施形態に基づく、正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なヒトまたは動物のスコアを算出するための非侵襲的システムを示す。

【図3】本発明の別の実施形態に基づく、正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なヒトまたは動物のスコアを算出するための非侵襲的システムを例証する。

【図4】ヒトまたは動物のスコアを算出するための非侵襲的方法を例証する。

【発明を実施するための形態】

【0038】

40

図1を参照して、本発明の実施形態に基づく、ヒトまたは動物の正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを算出するための非侵襲的システム1が表わされる。非限定的な実施形態において、このスコアは、専ら肝臓学の分野に用いられる場合があり、特に、肝臓に関する場合がある。

【0039】

非侵襲的システム1は、生物学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている第1の測定スレーブデバイス2を備える。非限定的な実施形態において、第1の測定スレーブデバイス2は、*in vitro*測定スレーブデバイスである。

【0040】

第1の*in vitro*測定スレーブデバイス2は、頭字語POCTとしても公知であ

50

る、ポイントオブケア検査である場合がある。このポイントオブケア検査2は、患者の診察場所近くまたは同場所にあり、検査のために中央研究室に生物学的サンプルを送付および輸送するのに必要な時間消費を削除する。したがって、ポイントオブケア検査2は、研究室において得られるであろう結果と比較して、生物学的サンプルが研究室（患者の場所とは異なる場所）に送られないという事実により、ユーザまたは医療実務家が患者の場所において、質的により良好な、信頼できる、正確で定量分析的な結果を得るのを可能にする。

【0041】

非限定的な実施形態において、第1の *in vitro* 測定スレーブデバイス2は、ヒトまたは動物から採取された血液サンプルまたは他の流体サンプルに含まれる物質の濃度を決定するための光分析用システムであり得る POC T である。このようなシステムは、試薬を含む複数のキュベットを有する使い捨てデバイス3を備える。キュベットには、例えば、ヒトから取り出した血液サンプルが入れられる。試薬は、血液サンプルと反応するように構築および配置されている。使い捨てデバイス3は、第1の *in vitro* スレーブデバイス2内に装填されるように適合している。非限定的な実施形態において、使い捨てデバイス3は、測定対象のパラメータを識別するように構成されているデバイス4を備える。デバイス4は、バーコードにより構成されている。この実施形態では、ポイントオブケア検査により構成されている第1の *in vitro* 測定スレーブデバイス2は、バーコード4をスキャンして、測定対象のパラメータを識別するスキャナ5を備える。

【0042】

ついで、使い捨てデバイス3が第1の *in vitro* スレーブデバイス2内に装填された場合、測定対象のパラメータが識別される。 *in vitro* スレーブデバイス2は、血液細胞成分から血漿を分離するために、使い捨てデバイス3の回転により、血液サンプルを遠心分離する。 *in vitro* スレーブデバイス2は、さらに、光源と、生物流体・試薬混合物を含むキュベットからの光を検出するように配置されている光検出器とを備える。この光は、試薬と血液サンプルの成分との間での反応の生成物により、部分的に吸収される。光が吸収される度合いは、血液サンプル中の反応生成物の濃度により決まる。キュベットを通過した光の強度を参照強度と比較することにより、流体と試薬との間での反応の所定生成物濃度が決定され得る。ついで、反応生成物の濃度は、血液サンプル中の対応する生物学的パラメータの濃度を算出するのに使用される。この例では、POC T 2は、臨床化学分析器である。使い捨てデバイスは、例えば、ローターであり得る。

【0043】

本発明の種々の実施形態では、臨床化学分析器2は、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アミラーゼ、ビリルビン、血中尿素窒素、カルシウム、クレアチンキナーゼ、塩化物、クレアチニン、C-反応性タンパク質、ガンマグルトミル、トランスペプチダーゼ、グルコース、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、リン、総二酸化炭素、総タンパク質、尿酸、総コレステロール、高密度リポタンパク質、トリグリセリド、ヒアルロン酸およびアルファ2マクログロブリンまたはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される生化学的パラメータを測定するのに適合している。

【0044】

図1に例証された例では、非侵襲的システム1は、生物学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている、第2の *in vitro* 測定スレーブデバイス6を備える。第2の *in vitro* 測定スレーブデバイス6は、ポイントオブケア検査である場合がある。この例では、POC T 6は、臨床血液学分析器である。本発明の非限定的な実施形態によると、臨床血液学分析器6は、血小板、白血球、赤血球、プロトロンビン指数およびINRまたはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される血液学的パラメータを測定するのに適合している。

【0045】

図1に例証された非限定的な実施形態において、非侵襲的システム1は、遺伝子メーカ

10

20

30

40

50

一の測定を実行するように構築および配置されている、第3の *in vitro* 測定スレーブデバイス12を備える。第3の *in vitro* 測定スレーブデバイス12は、DNA系試験分析器である場合がある。DNA系試験分析器は、ヒトまたは動物から採取された一滴の血液または他の生物流体サンプルから、遺伝子発現およびSNP（一多形ヌクレオチド）を決定するためのDNAマイクロアレイ（またはDNAチップ）用システムである場合がある。

【0046】

例えば、このようなシステムは、ポータブルラボに装填されるのに適合した反応混合物を有する区画を含むプラスチック製の使い捨てチップ（または使い捨てデバイス）を備える。ポータブルラボとしては、加熱デバイス、レーザ、CCD系検出器および卓上コントロールドシステムがあげられる。使い捨てデバイスの各区画は、反応に必要なとされる全ての成分、例えば、ハイブリダイゼーションおよび蛍光マーカに使用されるDNA配列を含む、1つのDNA系診断検査を行う。

10

【0047】

使い捨てデバイスがポータブルラボ内に装填された場合、サンプルが調製される。DNAが抽出され、ついで、PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）により増幅され、精製され、読取りが行われる。

【0048】

本発明の実施形態によると、肝疾患の任意の可能性のある遺伝子マーカー、例えば、IL28、AZIN1、TLR4、TRPM5について、分析が行われ得る。

20

【0049】

図1に例証された非限定的な実施形態において、非侵襲的システム1は、免疫学的マーカーの測定を実行するように構築および配置されている、第4の *in vitro* 測定スレーブデバイス13を備える。第4の *in vitro* 測定スレーブデバイス13は、ヒトまたは動物から採取された一滴の血液または他の生物流体サンプルから免疫学的パラメータを定量し得る、多重化磁気アッセイであり得る。本発明の実施形態によると、肝疾患に関する任意の免疫学的マーカー、例えば、アルブミン、ビリルビン、CRP、フェリチン、アルファ2マクログロブリン、ヒアルロン酸、ラミニン、アポリポタンパク質A1、ハプトグロビン、PIIINP、TIMP-1、MMPs、アディポネクチン、IL-6、アルファフェトプロテイン、CK18、ケモカインリガンド2、TNFアルファ、HbA1c、抗HCV、HBsAg、HBsAb、HbeAg、HbeAbおよびHbcAbまたはそれらの任意の組み合わせについて、分析が行われ得る。

30

【0050】

図1に例証された例において、非侵襲的システム1は、物理学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている第1の測定スレーブデバイス7も備える。非限定的な実施形態において、第1の測定スレーブデバイス7は、*in vivo* 測定スレーブデバイスである。第1の *in vivo* 測定スレーブデバイス7は、エラストグラフィードバイスまたは超音波スキャナであり得る。このようなエラストグラフィードバイス7は、一般的には、超音波トランスデューサと、位置センサと、超音波トランスデューサに接続された制御された動電型アクチュエータとを備える。このようなエラストグラフィードバイス7は、例えば、米国特許出願公開第2005203398号明細書の文献に開示されている。同文献は、その全体が参照により本願明細書に組み込まれる。このようなエラストグラフィードバイス7は、超音波シグナルを放射し、生体組織からのせん断波伝搬に関連する組織の動きに基づく超音波シグナルを取得するように構築および配置されている。いわゆるせん断波は、自然な身体の動き（呼吸、心拍等）により、組織のそばに位置する機械的アクチュエータにより、または、超音波プローブにより生じた音響放射力により引き起こされる。

40

【0051】

非限定的な実施形態において、エラストグラフィードバイス7は、弾性、粘性、超音波減衰およびせん断波速度またはそれらの任意の組み合わせからなる群からの肝臓の物理学

50

的パラメータを測定するのに適合している。

【0052】

図1に例証された例において、非侵襲的システム1は、物理学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている第2の測定スレーブデバイス8も備える。第2の測定スレーブデバイス8は、例えば、体重、体脂肪割合および除脂肪割合またはそれらの任意の組み合わせからなる群からのパラメータを測定するのに適合した *in vivo* 身体組成分析器である。

【0053】

図1に例証された例において、非侵襲的システム1は、人口統計学的および個人的パラメータ、例えば、年齢、性別、身長、体重を収集するように構築および配置されているスレーブデバイス9も備える。このスレーブデバイス9は、コンピュータであり得る。コンピュータは、1つ以上の操作を実行する命令によりコードされている、メモリもしくは機械可読媒体を含んでもよいし、または、メモリもしくは機械可読媒体に接続されていてもよい。

10

【0054】

非侵襲的システム1は、正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを算出するために、測定および収集されたパラメータを収集するように構築および配置されているマスターデバイス10も備える。

【0055】

したがって、図1に例証された例によると、マスターデバイス10は、

- 臨床化学分析器の種類のポイントオブケア検査による例に基づいて構成された、生物学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている第1の *in vitro* 測定スレーブデバイス2、
- 臨床血液学分析器の種類のポイントオブケア検査による例に基づいて構成された、生物学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている第2の *in vitro* 測定スレーブデバイス6、
- DNA系試験分析器による例に基づいて構成された、生物学的パラメータ（特に、遺伝子メーカー）の測定を実行するように構築および配置されている第3の *in vitro* 測定スレーブデバイス12、
- 多重化磁気アッセイによる例に基づいて構成された、生物学的パラメータ（特に、免疫学的マーカー）の測定を実行するように構築および配置されている第4の *in vitro* 測定スレーブデバイス13、
- エラストグラフィーデバイス（エラストグラフィーモダリティを有するデバイス）による例に基づいて構成された、物理学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている第1の *in vivo* 測定スレーブデバイス7、
- 身体組成分析器による例に基づいて構成された、物理学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている第2の *in vivo* 測定スレーブデバイス8、
- コンピュータによる例に基づいて構成された、人口統計学的および個人的パラメータを収集するように構築および配置されているスレーブデバイス9、からのパラメータを収集するように構築および配置されている。

20

30

40

【0056】

したがって、算出されたスコアは、生物学的、物理学的、個人的および人口統計学的パラメータを含む。

【0057】

図1に例証された実施形態において、マスターデバイスは、サーバである。サーバは、物理的（ハードウェア）でもよいし、または、仮想的（クラウドコンピューティングとして）でもよい。

【0058】

非限定的な実施形態において、生物学的、物理学的、個人的および人口統計学的パラメータは、マスターデバイス10により自動的に収集される。その目的について、各スレー

50

ブデバイス 2、6、7、8、9、12、13 は、例えば、赤外線リンク、有線接続、無線通信もしくは情報を送受信可能な任意の形式のデータ通信またはそれらの任意の組み合わせを使用して、マスターデバイス 10 に接続されている。

【0059】

さらに、マスターデバイス 10 は、正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを算出するように構築および配置されている算出器 11 を備える。

【0060】

実施形態において、マスターデバイスは、コンピュータである。この実施形態では、生物学的、物理学的、個人的および人口統計学的パラメータは、ユーザがスレーブデバイスにより測定されたパラメータを入力するキーボード等のインターフェースを介して収集されてもよい。この例では、マスターデバイスは、算出された正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを表示可能なディスプレイスクリーンを備える。

10

【0061】

種々の形式のコンピュータ可読媒体が、実行のために、マスターデバイス 10 のプロセッサに対する 1 つ以上の命令の 1 つ以上のシーケンスを実行するのに関与し得る。例えば、命令は、リモートコンピュータの磁気ディスク上に最初から含まれていてもよい。リモートコンピュータは、そのダイナミックメモリに命令をロードし、モデムを使用して電話線を通して命令を送信する。モデムローカルは、電話線上のデータを受信し、赤外線トランスミッタを使用して、データを赤外線シグナルに変換し得る。バスに接続された赤外線検出器は、赤外線シグナルに担われるデータを受信し、バス上にデータを置くことができる。バスは、メインメモリにデータを伝達する。そこから、マスターデバイス 10 のプロセッサは、命令を取得および実行する。メインメモリにより受信された命令は、任意選択で、マスターデバイス 10 のプロセッサによる実行の前後のいずれかに、記憶装置に記憶されてもよい。通信インターフェースは、バスに接続され得る。通信インターフェースは、ローカルネットワークに接続されているネットワークリンクに結合する双方向のデータ通信接続を提供する。例えば、通信インターフェースは、対応する種類の電話線へのデータ通信接続を提供する、統合デジタル通信網 (ISDN) カードまたはモデムであり得る。別の例としては、通信インターフェースは、互換性のある LAN へのデータ通信接続を提供する、ローカルエリアネットワーク (LAN) カードであり得る。ワイヤレスリンクが実装されてもよい。任意のこのような実装において、通信インターフェースは、種々の種類の情報を提供するデジタルデータストリームを担う電氣的、電磁氣的または光学的シグナルを送受信する。

20

30

【0062】

ネットワークリンクは、典型的には、1 つ以上のネットワークから他のデータデバイスへのデータ通信を提供する。例えば、ネットワークリンクは、ローカルネットワークからインターネットサービスプロバイダ (ISP) により操作されたマスターデバイス 10 への接続を提供し得る。次に、ISP は、現在一般的には「インターネット」と呼ばれているワールドワイドパケットデータ通信ネットワークを介して、データ通信サービスを提供する。ローカルネットワークおよびインターネットは両方とも、デジタルデータストリームを担う電氣的、電磁氣的または光学的シグナルを使用する。デジタルデータを含む、種々のネットワークからのシグナルおよびネットワークリンク上のシグナルおよび通信インターフェースからのシグナルは、情報を輸送する典型的な形式の搬送波である。

40

【0063】

マスターデバイス 10 は、ネットワーク、ネットワークリンクおよび通信インターフェースを通して、メッセージを送信し、データ、例えば、プログラムコードを受信し得る。インターネットの例では、サーバは、インターネット、ISP、ローカルネットワークおよび通信インターフェースを通して、アプリケーションプログラム用の要求されたコードを伝送してもよい。本発明によると、1 つのこのようなダウンロードされたアプリケーションは、例えば、実施形態の照度最適化を提供する。受信されたコードは、それが受信されると同時にプロセッサにより実行されてもよいし、および / または、後の実行のために

50

記憶装置もしくは他の不揮発性記憶装置に記憶されてもよい。この方法では、マスターデバイス10は、搬送波の形式において、アプリケーションコードを取得してもよい。

【0064】

図2に示された別の非限定的な実施形態では、ヒトまたは動物の正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを算出するための非侵襲的システム1は、

- ・ポイントオブケア検査により構成された、生物学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている *in vitro* 測定スレーブデバイス2と、

- ・エラストグラフィーデバイス（例えば、エラストグラフィーデバイスは、FIBROSCANである。FIBROSCANは、登録商標である。）により構成された、物理学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている *in vivo* 測定スレーブデバイス7と、

- ・ *in vitro* 測定スレーブデバイス2内に装填されるマスターデバイス10とを備え、マスターデバイス10は、ポイントオブケア検査2からの生物学的パラメータおよびエラストグラフィーデバイス7からの物理学的パラメータを収集し、正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを算出するように構築および配置されている。

【0065】

図3に示された別の非限定的な実施形態では、ヒトまたは動物の正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを算出するための非侵襲的システム1は、

- ・エラストグラフィーデバイスにより構成された、物理学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている *in vivo* 測定スレーブデバイス7と、

- ・エラストグラフィーデバイス7内に装填される、ポイントオブケア検査により構成された、生物学的パラメータの測定を実行するように構築および配置されている *in vitro* 測定スレーブデバイス2と、

- ・エラストグラフィーデバイス7にも位置しているマスターデバイス10とを備え、マスターデバイス10は、生物学的、物理学的、個人的および人口統計学的パラメータを収集し、スコアを算出するように構築および配置されている。

【0066】

図4は、ヒトまたは動物のスコアを算出するための非侵襲的方法100を示す本発明の実施形態を例証する。本方法100は、

- 患者のそばで（換言すれば、測定が行われる部屋で）、生物学的パラメータを測定および算出すること101と、

- 患者のそばで（換言すれば、測定が行われる部屋で）、物理学的パラメータを測定および算出すること102と、

- 測定および算出された生物学的および物理学的パラメータを含むヒトまたは動物のスコアを決定すること103とを含む。決定工程103は、測定が行われる部屋または離れた部屋/位置において実現されてもよい。

【0067】

本発明の実施形態は、以下の顕著な利益を有する。

【0068】

- 正確で、信頼できる、規格化されかつ完全なスコアが、（診察中であっても）直ちに得られること。

【0069】

- 研究室に制限が不要なこと。使い捨てデバイス4が標準であり、試薬は、そこに全ての必要なコントロール手段とともに含まれているためである。

【0070】

- 身体からの血液サンプル採取と測定との間の時間のより良好なコントロール：血液サンプル輸送の問題がないこと。

【0071】

- 手動入力測定による問題がないこと（単位換算がなく、不正確な入力のリスクがないこと）。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 2 】

- 複数のデバイスの結果をその場で組み合わせる可能性。

【 0 0 7 3 】

- 他方、特定のパラメータの影響、例えば、肝臓の硬直における肝臓酵素の影響を補正することができること。

【 0 0 7 4 】

本発明の実施形態によると、測定スレーブデバイスおよび/またはマスターデバイスはそれぞれ、メモリに記憶されている1つ以上の命令の1つ以上のシーケンスを実行して、その目的の機能を果たす(測定を行う、情報を収集する、情報を送信する・・・)、1つ以上のプロセッサを備えてもよい。別の実施形態では、ハードワイヤードな回路が、本発明を実施するソフトウェア実装に代えて、または、同ソフトウェア実装との組み合わせで使用されてもよい。このため、本発明の実施形態は、ハードウェア回路とソフトウェアとの任意の特定の組み合わせに限定されない。

10

【 0 0 7 5 】

本願明細書で使用する場合、「コンピュータ可読媒体」の用語は、実行のためにプロセッサに対する命令の提供に關与する、任意の媒体を意味する。このような媒体は、多くの形式、例えば、制限されず、不揮発性媒体、揮発性媒体および伝送媒体をとることができる。不揮発性媒体としては、例えば、光学または磁気ディスク、例えば、記憶装置があげられる。揮発性媒体としては、ダイナミックメモリ、例えば、メインメモリがあげられる。伝送媒体としては、同軸ケーブル、銅線および光ファイバがあげられる。例えば、ワイヤは、バスを含む。伝送媒体は、音響波または光波、例えば、無線周波数(RF)および赤外線(IR)データ通信中に生じるものの形式をとることもできる。共通形式のコンピュータ可読媒体としては、例えば、フロッピー(登録商標)ディスク、フレキシブルディスク、ハードディスク、磁気テープ、任意の他の磁気媒体、CD-ROM、DVD、任意の他の光学媒体、パンチカード、紙テープ、孔パターンを有する任意の他の物理的媒体、RAM、PROMおよびEPROM、FLASH-EPROM、任意の他のメモリチップもしくはカートリッジ、以下に記載される搬送波またはコンピュータが読取りできる任意の他の媒体があげられる。

20

【 0 0 7 6 】

種々の形式のコンピュータ可読媒体が、実行のためにプロセッサに対する1つ以上の命令の1つ以上のシーケンスを担うのに關与し得る。例えば、命令は、リモートコンピュータの磁気ディスク上に最初から含まれていてもよい。リモートコンピュータは、そのダイナミックメモリに命令をロードし、モデムを使用して電話線を通して命令を送信し得る。

30

【 0 0 7 7 】

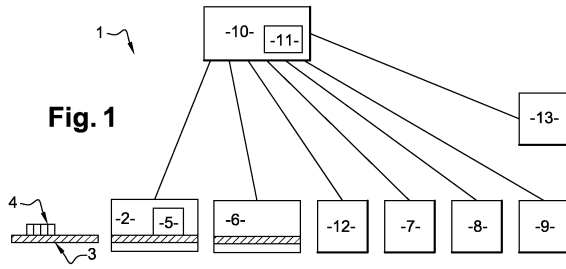
本発明は、任意の実施形態の1つ以上の特徴が任意の他の実施形態の1つ以上の特徴と可能な限り組み合わせられ得ることを考慮することを理解されたい。

【 0 0 7 8 】

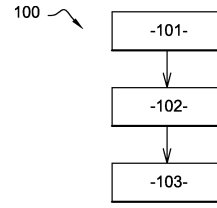
上記説明は、例証であり、非限定的であることを意図している。このため、以下に提示される特許請求の範囲の範囲を逸脱することなく、記載された発明に修正がなされてもよいことは、当業者に明らかであろう。

40

【 図 1 】



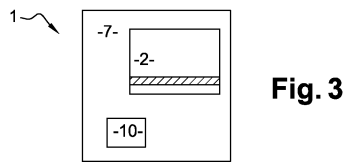
【 図 4 】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

(72)発明者 デストロ, マリー
フランス国、93360・ヌイイ・プレザンス、リュ・レモン・ルピオ・1

審査官 伊知地 和之

(56)参考文献 欧州特許出願公開第02498195 (EP, A1)
米国特許出願公開第2012/0136221 (US, A1)
特開2011-142914 (JP, A)
特開2007-071711 (JP, A)
国際公開第2012/123428 (WO, A1)
特表2014-521053 (JP, A)
国際公開第2013/002381 (WO, A1)
欧州特許出願公開第02600266 (EP, A1)
特開2009-240464 (JP, A)
米国特許出願公開第2007/0225919 (US, A1)
特表2012-518507 (JP, A)
米国特許出願公開第2012/0078075 (US, A1)
国際公開第2013/000246 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B	5/00	-	5/01
A61B	5/06	-	5/22
A61B	8/00	-	8/15
G01N	33/48	-	33/98

專利名稱(译)	非侵入性系統，用于計算人或動物的可靠，標準化和完整分數		
公開(公告)号	JP6651446B2	公開(公告)日	2020-02-19
申請号	JP2016530463	申請日	2014-07-25
[標]申請(專利權)人(译)	愛科森股份有限公司		
申請(專利權)人(译)	Ekosensu		
當前申請(專利權)人(译)	Ekosensu		
[標]發明人	サンドラン ローラン ミエット ペロニク デストロ マリー		
發明人	サンドラン, ローラン ミエット, ペロニク デストロ, マリー		
IPC分類号	A61B5/00 A61B8/08 G01N33/49 G01N33/53		
CPC分類号	A61B5/4244 A61B5/4869 A61B8/485 A61B8/5223 G16H50/30 C12Q1/6883 C12Q2600/156 G01N33/6893		
FI分類号	A61B5/00.A A61B8/08 G01N33/49.G G01N33/53.T		
優先權	61/861760 2013-08-02 US		
其他公開文獻	JP2016529971A		
外部鏈接	Espacenet		

摘要(译)

一种用于计算人或动物得分的非侵入性系统，该系统包括测量从设备，该测量从设备被构造和布置为执行生物学参数的测量；测量从设备，其构造和布置为执行物理参数的测量；主设备，该主设备被构造和布置为收集生物和物理参数并计算人或动物的分数，该分数包括生物和物理参数。

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 特許公報 (B2)	(11) 特許番号 特許第6651446号 (P6651446)
(45) 発行日 令和2年2月19日 (2020.2.19)	(24) 登録日 令和2年1月24日 (2020.1.24)	
(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00	A
A 6 1 B 8/08 (2006.01)	A 6 1 B 8/08	
G 0 1 N 33/49 (2006.01)	G 0 1 N 33/49	G
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	T
請求項の数 14 (全 16 頁)		
(21) 出願番号 特許2016-530463 (P2016-530463)	(73) 特許権者 514029304	
(86) (22) 出願日 平成26年7月25日 (2014.7.25)	エコセンス	
(65) 公表番号 特表2016-529971 (P2016-529971A)	ECHOSENS	
(43) 公表日 平成28年9月29日 (2016.9.29)	フランス国、エフ-75013 パリ、プ	
(86) 国際出願番号 PCT/EP2014/066102	ラス、ディタリー 30	
(87) 国際公開番号 W02015/014763	30 Place d'Italie, F	
(87) 国際公開日 平成27年2月5日 (2015.2.5)	-75013 Paris, France	
審査請求日 平成29年7月7日 (2017.7.7)	(74) 代理人 110001173	
(31) 優先権主張番号 61/861,760	特許業務法人川口国際特許事務所	
(32) 優先日 平成25年8月2日 (2013.8.2)	サンドラン、ローラン	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	フランス国、94240・ライ・ロー	
	ズ、リュ・イザボー・17	
	ミエット、ペロニク	
	フランス国、94800・ビルジュイフ、	
	リュ・ルネ・アモン・30	
	最終頁に続く	
(54) 【発明の名称】 ヒトまたは動物の信頼できる、規格化されかつ完全なスコアを算出するための非侵襲的システム		