

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4054381号
(P4054381)

(45) 発行日 平成20年2月27日(2008.2.27)

(24) 登録日 平成19年12月14日(2007.12.14)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 M 37/00 (2006.01)

A 6 1 M 37/00

請求項の数 7 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平10-514833
 (86) (22) 出願日 平成9年9月15日(1997.9.15)
 (65) 公表番号 特表2002-510982(P2002-510982A)
 (43) 公表日 平成14年4月9日(2002.4.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1997/016454
 (87) 国際公開番号 WO1998/011937
 (87) 国際公開日 平成10年3月26日(1998.3.26)
 審査請求日 平成16年9月3日(2004.9.3)
 (31) 優先権主張番号 60/026,266
 (32) 優先日 平成8年9月17日(1996.9.17)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/039,036
 (32) 優先日 平成9年2月24日(1997.2.24)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 507247092
 デカ・プロダクツ・リミテッド・パートナ
 ーシップ
 アメリカ合衆国、ニュー・ハンプシャー州
 O 3 1 0 1、マンチェスター、コマーシ
 ャル・ストリート 3 4 0
 (74) 代理人 100071010
 弁理士 山崎 行造
 (72) 発明者 カーメン、ディーン・エル
 アメリカ合衆国、ニュー・ハンプシャー州
 O 3 1 1 0、ベッドフォード、ゲイジ・
 ロード 4 4

審査官 長屋 陽二郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 移送による薬伝達システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つの穴を有するプラテンと、
 物質を該多孔性媒体内へ導く装置であって、少なくとも1つの微小裂を介して該物質を該
 多孔性媒体内へ導くための装置と、
 該プラテンと結合される、該多孔性媒体の該外部境界の少なくとも1つの微小裂を切り裂
 く少なくとも1つの微小侵入体と、
 該多孔性媒体内に該物質を移送するようにさせるために、少なくとも1つの微小侵入体に
 物質を供給する貯蔵器と、
 から成る多孔性媒体の外部境界を横切って物質を移送させる装置において、
 少なくとも1経路に沿って圧力勾配を生じさせる真空装置であって、各経路が微小裂から
 該多孔性媒体の第1区域まで及び該第1区域から該第1区域 に最も近い該多孔性媒体の第2
 区域まで達し、該第2区域での圧力が該多孔性媒体の外部境界外での周囲圧力未満になる
 ようにさせる真空装置、
 を備えていることを特徴とする物質移送装置。

【請求項 2】

請求項1に記載の物質移送装置において、
 該多孔性媒体の該外部境界を横切って移送される物質の量を監視し、及び/又は、該多孔
 性媒体の該外部境界を横切って移送される物質に対する生物学的応答を監視する出力を有す
 る少なくとも1つのセンサと、

各センサの該出力に基づいて該貯蔵器によって供給される該物質の速度を制御する制御器と、
を更に備えていることを特徴とする物質移送装置。

【請求項3】

請求項1または2に記載の物質移送装置において、
少なくとも1つの微小侵入体に対して該多孔性媒体の該外面を引き込む部分真空を作り出すための手段を更に備えていることを特徴とする物質移送装置。

【請求項4】

請求項1乃至3のいずれかに記載された多孔性媒体の外部境界を横切って物質を移送させる装置を製造する方法であって、
薄い平らなプラテンの表面に一連の突起を打抜き、
充実空間を該プラテンの穴の全ての部分と結合させる、
ことから成ることを特徴とする物質移送装置の製造方法。

10

【請求項5】

請求項4に記載された物質を移送させる装置を製造する方法であって、
一連の突起を打抜く段階が、中央穴を有する一連の突起を打抜くものであることを特徴とする物質移送装置の製造方法。

【請求項6】

請求項4または5に記載された物質を移送させる装置を製造する方法であって、
該一連の突起を打抜く段階が、円錐状突起を含むことを特徴とする物質移送装置の製造方法。

20

【請求項7】

請求項4乃至6のいずれかに記載された物質を移送させる装置を製造する方法であって、
第1充実空間を該プラテンの該穴の第1小部分と結合させ、
第2充実空間を該プラテンの該穴の第2小部分と結合させること
を特徴とする物質移送装置の製造方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は治療物質を体内に伝達するシステムに関する。特に、真皮への侵入が最少で流体を移送する便利な方法及び装置に関する。

30

発明の背景

皮膚を通して治療流体薬剤を伝達するには、表皮の外層である角質層及び皮膚層に侵入することを要する。皮膚層は、微生物及び大抵の他の物質の体内への流入又は流出に対し通常主として不浸透性障壁を与える。表皮層への侵入は、慣習的に中空針又はカニユーレ（套管）により行われる。針は、表面及び表皮層を通して真皮内に進む連続侵入過程の双方において皮膚を局部的に切り裂くために鋭い尖端を与えるように侵入端で面取りされる。既知の方法の中には、静脈を通して物質をより効果的に注入するために、下に横たわる血管を膨脹又は拡張させる注入カニユーレの回りに吸引を施すものもある。真皮は生きた神経細胞を含むので、針の侵入は患者にとってしばしば不快なものである。

薬又は他の治療薬剤を体内へ導入する知られた方法の中には、多重針を用いるものもある。多重針を用いる既知の方法は、製造が難しいために高価な装置を必要とする。

40

当業界では、治療薬剤が循環系によって取り上げられ、臨床的に有利に体内に分配され得るようにそれを真皮内に導入する他の方法が知られている。この様な一方法は、膏薬のような簡単な局所適用で、表皮を通した薬剤のおそい拡散に頼るものである。別の方法では、噴射注入器を用いることによって、外部組織層を機械的にさらに分離することなく、1以上の流体薬剤流が表皮を通して強制的に流入される。流体が表皮を通して通過することを当てにするこれらの方法では、分散率、従って、導入される薬剤の総量が高度に不明確かつ変化し得る。当該物質が所望の濃度を越えることによって治療薬剤が危険若しくは高価になるので、この不確実性は多くの用途で受容できない。

発明の概要

50

本発明の一実施形態面により、以下に定めるように多孔性媒体の外部境界を横切って物質を移送させる方法が与えられる。同方法は、各々が多孔性媒体の第1区域から第1区域に最も近い多孔性媒体の第2区域まで達する少なくとも1経路に沿って圧力勾配を生じさせ、多孔性媒体の外面で第2区域の圧力が周囲の圧力未満になり、少なくとも1つの微小裂を通して多孔性媒体の外部境界を横切って物質を移送させるようにすることから成る。「微小裂」の用語は以下に定める。

本発明の代替の実施形態では、物質は多孔性媒体に対して流入又は流出可能な液体又は治療薬剤であり、多孔性媒体は人体組織でもよい。圧力勾配を生じさせる段階は、少なくとも1つの微小侵入体を有する多孔性媒体の外部境界内の少なくとも1つの微小裂に穴をあけること（パンク）を含む。さらに、多孔性媒体区域間の圧力勾配は、多孔性媒体の外

10

面の一部を吸引し、微小侵入体の小部分を吸引し、微小裂の小部分を吸引することによって生じさせ得る。本発明の他の実施形態では、微小侵入体及び多孔性媒体の外部境界間の接点を実質的に囲む多孔性媒体の外部境界の一部分を吸引することによって、少なくとも1つの微小侵入体が多孔性媒体の外表面と接触するように吸い込まれる。

本発明のさらなる面によると、多孔性媒体の外部境界を横切って物質を移送させる装置が与えられる。同装置はプラテン（圧盤）を有し、プラテンは少なくとも1つの穴と、多孔性媒体の外部境界内の微小裂を分離するためにプラテンと結合される少なくとも1つの微小侵入体とを有する。各々が多孔性媒体の第1区域から第1区域に最も近い多孔性媒体の第2区域まで達する少なくとも1経路に沿って圧力勾配を生じさせ、多孔性媒体の外表面で第2区域の圧力が周囲の圧力未満になるようにさせる真空装置を備える。多孔性媒体内に物質を移送するようにさせる、少なくとも1つの微小侵入体に物質を供給する貯蔵器も与えられる。装置の代替実施形態では、少なくとも1つの微小侵入体に対して多孔性媒体の外表面を吸い込む部分真空が与えられ、一方、さらなる代替実施形態では、各々が出力を有する、多孔性媒体内に移送される物質の量を監視する少なくとも1つのセンサと、センサ出力に基づいて貯蔵器によって供給される物質の速度を制御する制御器とが与えられる。さらに、多孔性媒体の外部境界を横切る物質の移送に対する生物学的応答を監視する少なくとも1つのセンサと、センサ出力に基づいて物質が供給される速度を制御する制御器とが与えられる。

20

本発明のさらなる面によると、多孔性媒体の外部境界を横切って物質を移送させる装置を製造する方法が与えられる。同方法は、プラテンに穴を開けるように薄い平らなプラテンの表面に一連の突起をパンチ（打抜き）し、第1充実空間をプラテン穴の第1小部分と結合させ、次いで第2充実空間をプラテン穴の第2小部分と結合させることを含む。本発明の代替実施形態では、薄い平らなプラテンの表面にパンチされた突起は円錐形である。

30

本発明の製造方法面での他の実施形態では、多孔性媒体の外部境界を横切って物質を移送する装置の代替方法が与えられる。同方法は、薄い平らなプラテンの表面に一連の半島形の舌状体をパンチし、プラテンに穴を開けるようにプラテン表面下方に半島形舌状体を押し下げ、第1充実空間をプラテン穴の第1小部分と結合させ、次いで第2充実空間をプラテン穴の第2小部分と結合させることを含む。

ここで述べた流体移送システムは、下に横たわる真皮に対する局所的衝撃なしに、表皮を通して十分制御されかつ再現可能な量の液体を効果的に導入する能力を与える。本発明の追加の利点は、表皮を通して液体薬剤を導入する安価な装置を提供することである。本発明の他の目的及び利点の一部は明らかで一部は以下に指摘する。本発明は添付図面と共に以下の記載を参照することによりいっそう容易に理解されるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

図1は、本発明の実施形態による微小侵入体列の透視図である。

図2は、図1の発明の実施形態による円錐状微小侵入体の透視図である。

図3は、皮膚に侵入する、図1の一連の微小侵入体の断面及び拡散のみによる薬剤の等濃度線を示す断面図である。

図4は、皮膚に侵入する、図1の一連の微小侵入体の断面及び吸引中の皮膚内の等圧線を示す断面図である。

50

図 5 は、皮膚に侵入する、図 1 の一連の微小侵入体の断面及び拡散及び吸引の双方による薬剤の等濃度線を示す断面図である。

図 6 は、本発明の実施形態による一連の微小侵入体の断面図である。

図 7 は、本発明の代替実施形態による微小侵入体列の透視図である。

図 8 は、本発明の代替実施形態による図 7 の一連の微小侵入体の断面図である。

図 9 は、吸引及び液体薬剤の同時適用のための 2 つの充実空間を示した、本発明の実施形態の展開図である。

特殊実施形態の詳細な説明

局所適用リドカイン及びインシュリンのような多くの有用な治療薬剤は、真皮上層内への拡散によって体内へ導入され得る。生きた組織から成る真皮は、人体自身のリンパ液のよ

10

うな流体に対し高度な浸透性がある。しかし、外部の薬剤を体外から真皮内に導入するためには、流体に対して極端に低い浸透性を有する表皮の角質層を横切る必要がある。吸引、拡散又は濃度、圧力勾配又はその他の任意の組合せのいずれによるかにかかわらず、液状又はガス状の治療薬剤又は他の物質が、組織を通して流入、流出又は移動する過程は、本明細書及び特許請求の範囲では「移送」と呼ぶ。さらに、本明細書及び特許請求の範囲で用いる「微小侵入体」は、実質的に真皮の敏感な皮内に侵入することなく表皮の枯皮に穴を開けるのに用いられ得る鋭い突起を指す。表皮に穴を開けることによって、多くの治療薬剤を真皮内へ導入するために微小侵入体を有効に用いることができる。特定化合物の侵入を可能にするのに要する表皮の裂け目の大きさは、化合物の特殊な分子構造に依存する。ある場合には、治療薬剤を通すのに要する大きさは顕微鏡的に微小で、ミクロン

20

程度である。本明細書及び特許請求の範囲では「微小裂」の用語は、本発明によりそれを通して治療薬剤が真皮内に到達できる表皮の裂け目を指す。微小裂は、真皮の顕微鏡的裂け目として自然発生するか若しくは、上記のように、微小侵入体の穴開け作用を通して誘発され得る。

治療的に有効な量の治療薬剤を真皮内へ通すためには、各々が真皮に対する流体薬剤の小部分を伝える、複数の微小裂を用いることが必要になり得る。表皮を通して真皮内へ流体を導入するために 1 以上の微小侵入体を用いる方法及び装置並びに同一目的の装置を製造する手段につき、図 1 - 9 を参照して以下に述べる。同図では、同一参照番号は本発明の同一又は対応する要素を指す。

図 1 を参照すると、概して参照番号 10 で示される微小侵入体を並べたものが透視図で示される。微小侵入体列 10 は、薄い箔から成るシート 12 で構成される。望ましい実施形態では、シート 12 はステンレス鋼のような硬化金属で、厚さが約 0.0005 - 0.003 インチ (0.5 - 0.3 ミル又は約 13 - 75 ミクロン) である。他の材料もシートの被覆及び処理材として用いられ得る。これらはすべて請求された本発明の範疇に属する。本明細書及び特許請求の範囲ではシート 12 は「プラテン」としても同様に言及される。プラテン 12 の面積は、概して 1 平方センチ程度である。しかし、以下に詳述するように、体内へ導入される流体量及び必要な拡散深さを達成するために流体が有効的に導入される速度に依存して大小の寸法が用いられる。プラテン 12 は、以下に述べるように、容易に製造されかつ表皮を通して伝染性又は毒性物質の導入を防止するために容易に殺菌される。

30

40

微小侵入体は、一連の切込み、スロット 14 (図 7) 又は突起によってプラテン 12 の連続性を中断させることによって作られる。本発明の実施形態を示す図 2 では、プラテン 12 を貫通して穿孔 (パンチ) することにより微小侵入体 60 が作られてぎざぎざの端 62 が残され、それにより角質層を通した流体が導入される。さらに以下述べるように、他の形状の微小侵入体も本発明の範囲内にある。円錐又は噴火口状の形状が例示されているが、他の形状の切込み又はスロットを用いてもよい。望ましい実施形態では、概して 10 × 10 微小侵入体がプラテン 12 内にパンチされる。再び図 1 を参照すると、微小侵入体 60 間の間隔は 0.10 インチ (2.5 mm) 程度であるが、正確な絶対及び相対的寸法は、以下に述べる物質及び治療パラメータに依存する。望まし実施形態では、配列の間隔は図示の通り一定であるか若しくは必要とされる拡散深度輪郭に依存して任意でもよい。望

50

まし実施形態では、表皮組織を切離すために鋭い、ぎざぎざのある、非常に強い微小侵入体 60 の端 62 が以下に述べる製造方法で作られる。プラテン 12 が患者の皮膚に対してしっかり押付けられると、微小侵入体 60 は、近似的に標準表皮層の厚さだけ又は 1 ミル (25 ミクロン) 程度真皮に向けて侵入する。

図 3 - 5 を参照して真皮内に流体を導入する機構につき以下に述べる。そこでは患者の皮膚が断面で示され、皮膚 20 が表皮 22 及び周囲環境間の境界面を構成する。境界面 24 は、真皮から表皮 22 を分離する。既に定めたように微小裂 26 は、微小侵入体の切離し動作によって生じる表皮の裂け目である。一定の流体薬剤導入に対しては、微小侵入体がプラテン面の外側に突出する必要はない。それは表皮がスロット端の厳密な曲率半径の回りで真空により吸引されているからである。微小裂 26 の正確な形状は円筒状又は不規則でよく、それは本論議では重大ではない。微小侵入体は完全なカニューレでよいが、これは多くの場合において不必要である。流体の表面張力及び表皮における毛管作用が微小裂 26 内への流体流入の案内となるからである。

慣用的に流体は体内の内部圧力より高い圧力を流体に与えることによって体内へ注入されるが、本発明の望ましい実施形態では 2 つの他の原理が採用される。その 1 つは拡散で、液体が高濃度から低濃度の場所へ流れる性質である。初等物理学で良く知られている通り、流れ J は液体の濃度勾配 に比例する、即ち、

$$J = -a^2$$

ここで、 a は拡散定数であり、皮膚組織を通る流体の浸透、特に組織の多孔性と比例した注入される薬剤の分子寸法について説明する。比例の意味は、液体が高濃度から低濃度の領域へ流れることを反映する。微小裂 30 を介して系内へ導入される流体 28 が保存されるので下式が成り立つ。

$$\frac{J}{t} = -a^2 \cdot J$$

同式は、各微小容量要素を囲む表面から流出する流れは、同要素内に含まれる流体の減分と等しいことを表す。拡散のみを考慮すると、上記 2 式の組合せは下記拡散式で与えられる真皮内の流体に対する空間的分布に帰着する。

$$\frac{J}{t} = a^2 \cdot J$$

この性質は皮膚の「はじき出し」動作を反映する。3次元拡散式の解は、真皮内の正確な流体分布、特に微小裂の底面 32 から放射する流体 28 の等濃度線を与え、濃度は真皮内へ向けて殆ど指数的に減少する。従って、もし等値線 34 が組織の半飽和の等値線を表すなら、 $1/4$ 飽和等値線 36 は微小裂の底面 32 からの等値線 34 よりさらに半飽和だけ真皮内にある。

しかし、効果的に皮下導入される薬剤の中には、拡散のみでは真皮内へ有効量の薬剤を導入させるのに不十分なものもある。真皮のような多孔性媒体内への流体の流れ J も、同様に下式による圧力勾配によって支配される。

$$J / t + R J = F -$$

ここで R は、導入される特定の流体によって流れる真皮の有効抵抗 (皮膚の構造的輪郭を考慮した張筋かもしれない)、 F は、もしあるとすれば、流体を皮膚内へ注入するために加えられる力、 J は真皮内で圧力を特性づける場 (フィールド) である。圧力勾配 J は、微小裂 26 の小部分に真空又は部分真空を適用することにより真皮内に生成される。その代わりに、圧力勾配 J は、表皮 22 に外部からの真空又は部分真空を当てることにより生成され得る。それは表皮が真皮からの外向きの空気流に浸透性があるからである。微小裂 40 において真空又は部分真空を適用することによる効果は図 4 に示される。底面 42 は、当てられた部分真空の圧力 P_2 になり、一方等圧線 43、45、47 は連続的に増加する圧力を示し、表皮の透過性のためにその外面で周囲圧力、即ち、概して周囲大気圧と実質的に平衡状態にある、真皮の内部圧力 P_0 になる傾向がある。等圧線 43、45、47 は、両者間に圧力勾配が存在する任意の多孔性媒体の区域を示す。

時間の関数としての真皮内の流体分布を得るために、微小侵入体が適用されている皮膚領域の一部に真空が適用されかつ微小侵入体を通して流体が真皮に加えられる時、浸透式は圧力抑制下で解かれる。真空又は部分真空を適用することによる効果は図 5 に示される。

真空は、微小裂 40 又は、その代わりに、表皮を通して適用され、微小裂 40 底面 42 において低圧表面を生成する。隣接微小裂 44 は、表皮 22 を通して流体 28 の通過を可能にする。真皮内に生じる圧力勾配のために等圧線 48、50、52 は、より深い侵入に加えて、真空が適用されない状態よりは一層様な流体の真皮内への侵入を示す。多孔性媒体内への流体 28 の移送経路、即ち、等圧線 48、50、52 に対して直角で、微小裂 44 から流体 28 内へ向けられるものは経路 54 で示され、部分真空が適用される微小裂 40 に向けて導入される。高圧区域から低圧区域に向けて等圧線 48、50、52 を横切る経路 54 の筋書きは多数回繰り返され、経路は高圧の各微小裂 44 から発して低圧の各微小裂 40 に向けられ得る。

拡散定数は深さ当りの容積と時間との積である尺度を定め、それによって微小穴の大きさ及び間隔並びに液体及び真空充実空間間に適用される差動圧力が最適化され、処与の分子構造の治療薬剤に対する必要な深さの侵入が与えられるようにされる。

液体及び真皮間に処与の境界面領域を与えるために、中央間隔に対する微小裂直径の比が微小裂の合計数に対して兼ね合わされなければならない。これは、組織内の特定薬剤の拡散定数 a 及び有効抵抗 R を含むシステムの物質パラメータに対する上記式の解を必要とする。

図 6 は、図 1 及び 2 の微小侵入体の形状を輪郭で示す。微小侵入体の代わりの形状が図 7 について理解されよう。本発明のこの代替実施形態では、微小侵入体は一連の切込み又はスロット 14 によりプラテン 12 の連続性を中断させることによって生成される鋭端である。多くの他の形状の切込み又はスロットが用いられ得るが、山形又は半月形状のものが例示される。本実施例のスロットは直線寸法で 0.050 インチ (1.3 mm) 程度である。

表皮組織を切離すための本実施形態の微小侵入体は、舌状体 16 をプラテン 12 平面から外方に僅かに曲げることによって生成され、プラテン 12 が患者の皮膚にしっかり押し付けられると、微小侵入体が約標準表皮層の厚さ、即ち、1 ミル (25 ミクロン) だけ真皮に向けて侵入するようにされる。図 8 には、図 7 の舌状体がプラテン 12 平面の外へ押し出されたものが断面で示される。

低圧の小領域と注入された流体の小領域が交互に存在する構成を生成するためには各種の実施形態が用いられ得る。図 9 を参照すると、望ましい実施形態では粘着物質 70 によりプラテン 12 が患者の皮膚領域に固定される。2 重マニホールド 72 が、スロット 14 の小部分と充実空間 74 との結合及び充実空間 74 と連通することなく充実空間 76 と相補的スロット 14 の小部分との間に空気を吸い込み得る貫通経路 82 を与える。真空が充実空間 76 のホース 80 を通して引き込まれ、それによって患者の皮膚上の相互接続スロット 14 を介して引き込まれる。真空又は部分真空を生成するために、当業界では機械ポンプ又は化学反応のような手段がよく知られている。真空が充実空間 76 を介して引き込まれる一方で、ホース 78 又は、より一般的に、任意の種類の貯蔵器から充実空間 74、さらに相互接続されたスロット 14 を介して流体が真皮内に導入され得る。通常流体は周囲圧力のものであるが、皮膚内へのより早い注入が指示される場合には、ホース 78 及び充実空間 74 を介して流体に追加の圧力が加えられ得る。移送の量及び速度は、皮膚内の流体の容量又は濃度センサによるか若しくは、その代わりに、移送装置内の流速又は容量センサで監視される得る。さらなる実施形態においては、例えば、血糖レベルのようなある生物反応を監視することによって監視される得る。用途によってこれが望ましい場合には、任意の上記センサによって測定される量に回答して、真皮内への流体導入速度が閉ループ式制御器によって制御され得る。

さらなる代替実施形態では、貫通スロット 14 以外のすべての空気通路に対してプラテン 12 を密閉する、単一充実空間が用いられる。この実施形態では、プラテン 12 が患者の皮膚領域に隣接して配置され、粘着物質、真空吸引又は直接加圧によって固定される。真空は、真空ホース 80 を通して空気を引き出すことによって、従来のポンプ装置を用いてプラテン 12 のスロットを通して引き込まれる。真空によりプラテン 12 に対して皮膚表面が引上げられるのみならず、追加的に患者の真皮以内に圧力勾配が生成される。それは

10

20

30

40

50

空気に対する真皮の透過性が有限であるために表皮を通して空気も同様に引き込まれるからである。さらに、スロット 14 の端 15 である微小浸入体は、皮膚がプラテン 12 に対して引も込まれていることによって表皮内に導入される。外部バルブ（図示せず）操作によって流体はホース 80 内に導入され、充実空間 76 を埋め戻し、スロット 14 及び微小浸入体 16 を通して真皮内へ引き込まれる。

本明細書で述べた方法は臨床用途につき記載されているが、それ以外の用途にも適用され得る。概して本発明は、媒体が一方側のみから接近可能な多孔性媒体内で流体を特定な形で分配させることに適用され得る。本発明の記載された実施形態は単なる例を意図するものであり、当業者にとって多くの改変、修正が行えることは明らかである。この様な改変、修正は添付した特許請求の範囲の範囲内に入るものであることが意図される。

10

【図 1】

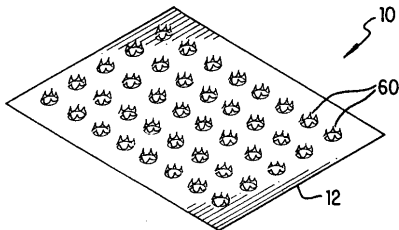


FIG. 1

【図 2】

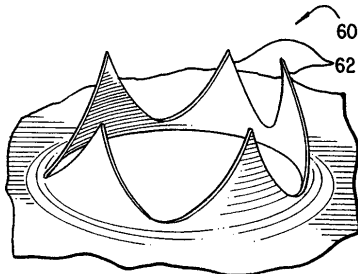


FIG. 2

【図 3】

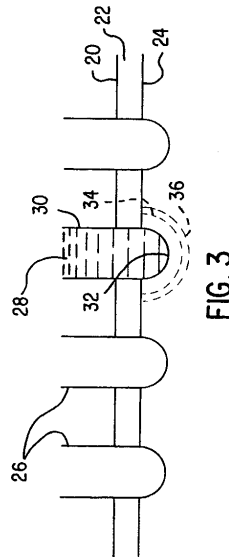


FIG. 3

【図 4】

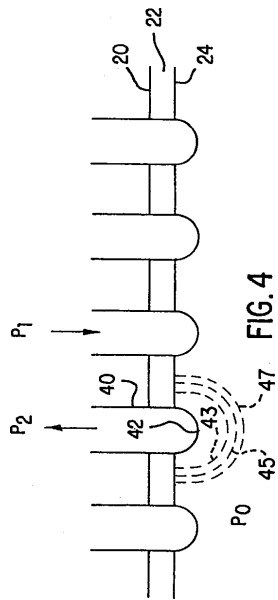


FIG. 4

【図 5】

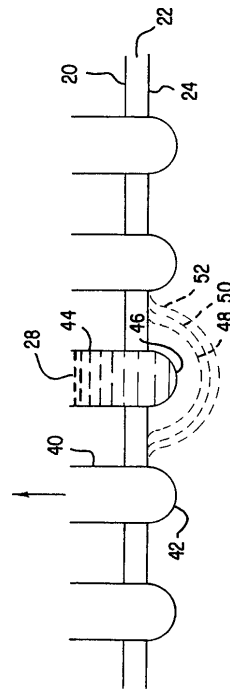


FIG. 5

【図 6】

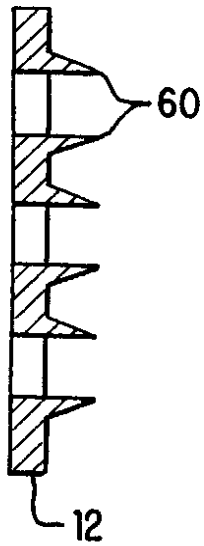


FIG. 6

【図 7】

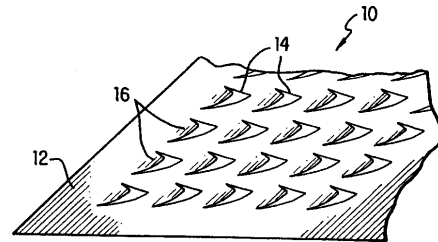


FIG. 7

【図 8】

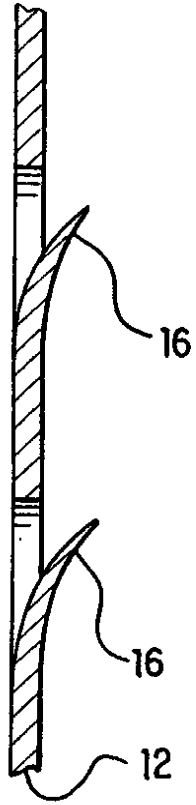


FIG. 8

【図 9】

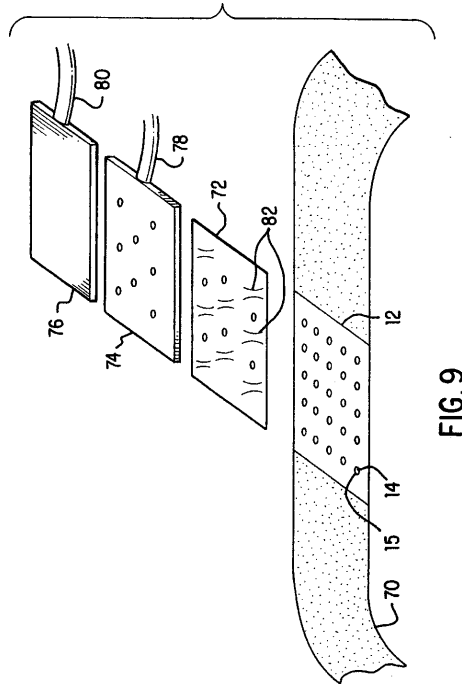


FIG. 9

フロントページの続き

- (56)参考文献 特表平06-504215(JP,A)
特開平03-151982(JP,A)
特開昭61-255668(JP,A)
特開平02-144077(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 37/00