

(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2014-521402

(P2014-521402A)

(43) 公表日 平成26年8月28日(2014.8.28)

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
**A 6 1 N 1/365 (2006.01)** A 6 1 N 1/365 4 C 0 5 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2014-519029 (P2014-519029)  
 (86) (22) 出願日 平成24年6月28日 (2012.6.28)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年12月24日 (2013.12.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/044669  
 (87) 国際公開番号 W02013/003604  
 (87) 国際公開日 平成25年1月3日 (2013.1.3)  
 (31) 優先権主張番号 61/503, 121  
 (32) 優先日 平成23年6月30日 (2011.6.30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 505003528  
 カーディアック ベースメイカーズ, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 55112-5798  
 ミネソタ, セントポール, ハムライン  
 アベニュー ノース 4100  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 ストーレン, クレイグ エム.  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 55112,  
 ニュー ブライトン, 23アールディ  
 ー アベニュー エヌダブリュー 160  
 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 予測マーカーデータを使用して植込み型医療デバイスのパラメータを設定するためのシステムおよび方法

(57) 【要約】

本発明の実施形態は、とりわけ、植込み型医療デバイスのパラメータを設定するためのシステムおよび方法に関する。一実施形態では、本発明は、植込み型医療デバイスをプログラムするための方法であって、患者体内のET-1など予測マーカーの濃度を感知するステップと、感知された予測マーカーの濃度に基づいて、プログラミングパラメータ値を選択するステップと、選択されたプログラミングパラメータ値を実施するステップとを含む。一実施形態では、本発明は、患者の不整脈を検出するための方法であって、患者体内の予測マーカーの濃度を感知するステップと、感知された予測マーカーの濃度に基づいて、不整脈検出モジュールで使用すべき厳格性のレベルを選択するステップと、患者体内の電気信号を感知するステップと、不整脈検出モジュールを使用して、感知された電気信号を不整脈の徴候に関して評価するステップとを含む。他の実施形態も、本発明に含まれる。

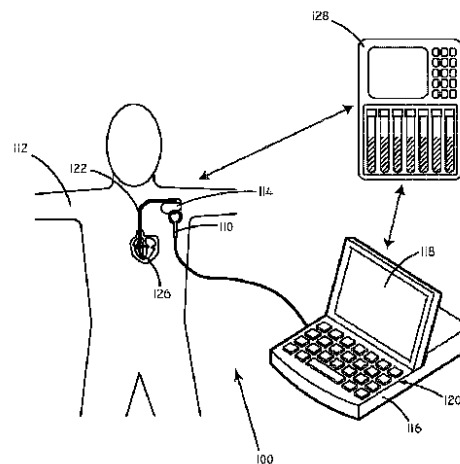


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

植込み型医療デバイスをプログラムするための方法であって、  
患者体内の E T - 1 の濃度を感知するステップと、  
前記感知された E T - 1 の濃度に基づいて、プログラミングパラメータ値を選択するステップと、  
前記選択されたプログラミングパラメータ値を実施するステップと  
を含む方法。

**【請求項 2】**

E T - 1 の濃度の感知が、1ヶ月を超える期間にわたって複数回行われる請求項 1 および請求項 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

**【請求項 3】**

値が選択される前記プログラミングパラメータが、心拍区別設定、律動形態設定、および律動期間値の 1 つ以上を含む請求項 1 ~ 2 および請求項 6 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記感知された E T - 1 の濃度に基づいてプログラミングパラメータ値を選択するステップが、感知された E T - 1 の濃度に基づいて、前記患者に関する不整脈イベントのリスクを査定するステップを含む請求項 1 ~ 3 および請求項 6 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記感知された E T - 1 の濃度に基づいてプログラミングパラメータ値を選択するステップが、平均を超える不整脈イベントのリスクを有するものとして患者がカテゴリ分けされる場合に、前記心拍区別値を減少させるステップを含む請求項 1 ~ 4 および請求項 6 のいずれか一項に記載の方法。

20

**【請求項 6】**

前記感知された E T - 1 の濃度に基づいてプログラミングパラメータ値を選択するステップが、平均を超える不整脈イベントのリスクを有するものとして患者がカテゴリ分けされる場合に、律動期間値を減少させるステップを含む請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

患者の不整脈を検出するための方法であって、  
患者体内の E T - 1 の濃度を感知するステップと、  
前記感知された E T - 1 の濃度に基づいて、不整脈検出モジュールで使用すべき厳格性のレベルを選択するステップと、  
前記患者体内の電気信号を感知するステップと、  
前記不整脈検出モジュールを使用して、前記感知された電気信号を不整脈の徴候に関して評価するステップと  
を含む方法。

30

**【請求項 8】**

前記厳格性のレベルを選択するステップが、C T - p r o E T - 1 の濃度が約 1 0 4 p m o l / L を超える場合に、前記不整脈検出モジュールの厳格性を減少させるステップを含む請求項 7 および請求項 9 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

**【請求項 9】**

E T - 1 の濃度の感知が、1ヶ月を超える期間にわたって複数回行われ、前記方法がさらに、予測マーカの傾向を計算するステップを含み、前記厳格性のレベルを選択するステップが、E T - 1 レベルが時間と共に増加していることを予測マーカの傾向が示す場合に、前記不整脈検出モジュールの厳格性を減少させるステップを含む請求項 7 ~ 8 および請求項 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 0】**

前記厳格性のレベルを選択するステップが、E T - 1 レベルが、1ヶ月以内に少なくと

50

も標準偏差の2倍だけ増加していることを予測マーカの傾向が示す場合に、前記不整脈検出モジュールの厳格性を減少させるステップを含む請求項7～9および請求項16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記厳格性のレベルを選択するステップが、CT-proET-1の濃度が約66.6 pmol/L未満である場合に、前記不整脈検出モジュールの厳格性を増加させるステップを含む請求項7～10および請求項16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記不整脈検出モジュールが、感知された心拍、不整脈期間、および律動形態の1つ以上を評価するように構成された請求項7～11および請求項16のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項13】

不整脈検出モジュールで使用すべき前記厳格性レベルを選択するステップが、前記ET-1濃度に基づいてリスクカテゴリを選択するステップを含む請求項7～12および請求項16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

不整脈検出モジュールで使用すべき厳格性のレベルを選択するステップが、感知された心拍パラメータを調節するステップを含む請求項7～13および請求項16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

不整脈検出モジュールで使用すべき厳格性のレベルを選択するステップが、不整脈期間パラメータを調節するステップを含む請求項7～14および請求項16のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項16】

不整脈検出モジュールで使用すべき厳格性のレベルを選択するステップが、律動形態パラメータを調節するステップを含む請求項7～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

処理装置と、  
前記処理装置に動作可能に結合されたメモリ回路と  
を備える植込み型医療デバイスであって、  
前記植込み型医療デバイスが、  
患者体内の電気信号を感知し、  
前記患者に関するET-1濃度データに鑑みて、前記感知された電気信号を不整脈の徴候に関して評価する  
ように構成される植込み型医療デバイス。

30

【請求項18】

さらに、前記処理装置と電子通信するET-1センサを備える請求項17および19～23のいずれか一項に記載の植込み型医療デバイス。

【請求項19】

外部デバイスからET-1濃度データを受信するように構成された請求項17～18および23のいずれか一項に記載の植込み型医療デバイス。

40

【請求項20】

さらに、不整脈検出モジュールを備え、前記植込み型医療デバイスが、前記患者の前記ET-1濃度に基づいて、前記不整脈検出モジュールで使用すべき厳格性レベルを選択するように構成された請求項17～19および請求項23のいずれか一項に記載の植込み型医療デバイス。

【請求項21】

前記ET-1濃度に基づいてリスクカテゴリを選択するように構成された請求項17～20および請求項23のいずれか一項に記載の植込み型医療デバイス。

【請求項22】

50

さらに、前記患者の前記 E T - 1 濃度に基づいてパラメータ値を選択するように構成された請求項 17 ~ 21 および請求項 23 のいずれか一項に記載の植込み型医療デバイス。

【請求項 23】

前記パラメータが、心拍区別設定、律動形態設定、および律動期間値の 1 つ以上を含む請求項 17 ~ 22 のいずれか一項に記載の植込み型医療デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国以外のすべての指定国に対しては Cardiac Pacemakers, Inc. (米国内企業) を出願人とし、米国のみの指定に対しては Craig M. Stolen (米国民)、Harlan Bos (米国民)、Timothy E. Meyer (米国民)、および Arjun Sharma (米国民) を出願人として、2012年6月28日に PCT 国際特許出願として出願されたものであり、内容全体を参照により本明細書に援用する 2011年6月30日出願の米国仮特許出願公開第 61/503,121 号明細書に対する優先権を主張するものである。

10

【0002】

本開示は、一般に、植込み型医療デバイスに関し、より詳細には、とりわけ、植込み型医療デバイスのパラメータを設定するためのシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0003】

植込み型医療デバイス (IMD) は、患者に治療を提供するために一般に使用されている。植込み型医療デバイスは、とりわけ、心臓律動管理デバイスおよび神経刺激デバイスを含むことがある。

20

【0004】

いくつかのタイプの植込み型医療デバイスは、標的組織内または標的組織付近に配設された 1 つ以上の電極を有するリードワイヤ (「刺激リード線」) またはカテーテルを介して、標的組織に電気刺激を送達する。心臓律動管理デバイスの文脈では、電気刺激は、心臓をペースングするためのペースングパルス、および / または不整脈を収束させるための比較的高エネルギーの除細動ショックもしくはカルジオバージョンショックの形態で送達することができる。

30

【0005】

しかし、いくつかの場合には、デバイスは、患者が危険な不整脈を発症している可能性がないときでさえ、患者にショックを送達することがある。例えば、非特許文献 1 を参照されたい。これは、不整脈の存在をデバイスが誤って感知することに起因することがあり、さらにこの誤った感知は、心臓活動を正確に感知するという本来的な難点に起因するものであることがあり、また、患者の快適さよりも患者の安全性に価値を置くことを望んだ結果であることもある。しかし、不要なショックは、とりわけ、患者の苦痛を引き起こすことがあり、またバッテリー寿命を短縮させることがある。

【0006】

エンドセリン 1 (E T - 1) は、血管内皮中で主に生成される血管収縮ペプチドである。血管収縮の役割に加えて、E T - 1 は、E T<sub>A</sub> および E T<sub>B</sub> 受容体によって、気管支収縮、ならびに心室および気道細胞増殖の役割も果たす。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】 Spragg, Heart Rhythm, 5 (5) : 762 - 765 (May 2008)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

50

本発明の実施形態は、とりわけ、植込み型医療デバイスのパラメータを設定するためのシステムおよび方法に関する。一実施形態では、本発明は、植込み型医療デバイスをプログラムするための方法であって、患者体内のET-1など予測マーカの濃度を感知するステップと、感知された予測マーカの濃度に基づいて、プログラミングパラメータ値を選択するステップと、選択されたプログラミングパラメータ値を実施するステップとを含む。

【0009】

一実施形態では、本発明は、患者の不整脈を検出するための方法であって、患者体内のET-1など予測マーカの濃度を感知するステップと、感知された予測マーカの濃度に基づいて、不整脈検出モジュールで使用すべき厳格性のレベルを選択するステップと、患者体内の電気信号を感知するステップと、不整脈検出モジュールを使用して、感知された電気信号を不整脈の徴候に関して評価するステップとを含む。

10

【0010】

一実施形態では、本発明は、処理装置と、処理装置に動作可能に結合されたメモリ回路とを含む植込み型医療デバイスを含む。植込み型医療デバイスは、患者体内の電気信号を感知し、患者に関する予測マーカ濃度データに鑑みて、感知された電気信号を不整脈の徴候に関して評価するように構成することができる。

【0011】

この要約は、本出願の教示のいくつかの概要であり、本発明の主題を排他的または網羅的に論じることは意図されていない。さらなる詳細は、詳細な説明および添付の特許請求の範囲で見られる。他の態様は、以下の詳細な説明を読んで理解し、説明の一部を成す図面を見れば当業者には明らかになる。各図は、限定の意味とみなされるべきではない。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲およびそれらの法的な均等形態によって定義される。

20

【0012】

本発明は、以下の図面に関連付けてより完全に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本発明の少なくとも一実施形態による例示的なシステムの概略図である。

【図2】本発明の少なくとも一実施形態による例示的な方法の流れ図である。

【図3】本発明の少なくとも一実施形態による例示的な方法の流れ図である。

30

【図4】本発明の少なくとも一実施形態による例示的な方法の流れ図である。

【図5】本発明のいくつかの実施形態による外部デバイスの様々な構成要素の概略図である。

【図6】本発明のいくつかの実施形態による植込み型デバイスの様々な構成要素の概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、様々な修正形態および代替形態を取ることができるが、それらの詳細を例として図面に示し、詳細に説明する。しかし、本発明が、説明する特定の実施形態に限定されないことを理解すべきである。逆に、本発明の精神および範囲に含まれる修正形態、均等形態、および代替形態を網羅することが意図される。

40

【0015】

多くの植込み型医療デバイスは、所与の患者に療法を提供する方法を制御するためにプログラムすることが可能である。プログラミングは、一般に、デバイスの機能に影響を及ぼすパラメータ値を設定するプロセスによって行われる。基本レベルでは、パラメータは、ペーシング振幅、ペーシングレート、およびパルス幅などを含むことがある。高レベルでは、パラメータは、不整脈の検出や不整脈の療法的応答などに影響を及ぼすことによってデバイス動作を制御することもできる。パラメータに関する値は、臨床医によって設定されることが多い。

【0016】

50

上述したように、不要なショックは、患者の苦痛を引き起こすことがあり、また、植え込まれたデバイスのバッテリー寿命を短縮させることがある。

【0017】

本明細書における実施形態によれば、予測マーカに関する濃度データを使用して、様々なプログラミングパラメータに関する値を設定することができる。予測マーカに関する濃度データは、患者が有害な不整脈イベントを発症するリスクを計測するために使用することができ、それにより、不要なショックの発生を減少させるように様々なプログラミングパラメータに関する値を設定するために使用することができる。具体的な例として、ET-1の濃度を、患者が不利な不整脈イベントを発症するリスクを計測するために使用することができ、またプログラミングパラメータに関する値を設定するために使用することができる。

10

【0018】

本明細書で使用する際、「ET-1」への言及は、文脈上別異に解される場合を除き、212アミノ酸の前駆体（配列番号1）（時として「pre-proET-1」と呼ぶ）、38アミノ酸のエンドセリン1前駆体（配列番号2）（時として「bigET-1」と呼ぶ）、21アミノ酸のET-1分子（配列番号3）、45アミノ酸のpre-proET-1 C末端フラグメント（配列番号4）（pre-proET-1のアミノ酸168~212を表し、「CT-proET-1」と呼ばれる）、およびこれらのフラグメントを含むものとする。

20

【0019】

【表1】

```

1   MDYLLMIFSL LFVACQGAPE TAVLGAELSA VGENGGEKPT PSPPWRLRRS
51  KRCSSSLMD KECVYFCHLD IIWVNTPEHV VPYGLGSPRS KRALENLLPT
101 KATDRENRCQ CASQKDKKCW NFCQAGKELR AEDIMEKDWN NHKKGKDCSK
151 LGKKCIYQQL VRGRKIRRSS EEHLRQTRSE TMRNSVKSSF HDPKLGKGNPS
201 RERYVTHNRA HW (配列番号1)

```

表1

30

【0020】

【表2】

```

1   CSCSSSLMDKE CVYFCHLDII WVNTPEHVVP YGLGSPRS (配列番号2)

```

表2

【0021】

【表3】

```

1   CSCSSSLMDKE CVYFCHLDII W (配列番号3)

```

40

表3

【0022】

【表4】

```

1   RSSEHLRQT RSETMRNSVK SSFHDPKLGK NPSRERYVTH NRAHW (配列番号4)

```

表4

【0023】

本明細書における様々な実施形態によれば、ET-1など予測マーカの濃度に関するデ

50

ータを使用して、不整脈が生じているか否かの判断を調節することができる。様々な実施形態において、予測マーカの濃度に関するデータを使用して、例えば電気ショックの形態での療法を投与すべきか否かの判断を調節することができる。このようにして、不整脈を発症しているリスクがそれほど高くない患者が、必要とされないときに療法を受ける可能性を低くする。逆に、不整脈を発症しているリスクがかなり高い患者が、適切なときに療法を受ける可能性が高まる。

【0024】

図1は、本発明の少なくとも1つの実施形態による例示的なシステム100の概略図である。システム100は、患者112の体内に配設された植込み型医療デバイス114を含むことができる。植込み型医療デバイス114は、例えば、ペースメーカー、カルジオパータ除細動器、心臓再同期デバイスなど、様々なタイプのものでよい。植込み型医療デバイスの一例は、本願と同じ譲受人に譲渡された米国特許出願第4,562,841号明細書に開示されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。いくつかの実施形態では、植込み型医療デバイス114は、患者の心臓126内または心臓126付近に配設された1つ以上のリード線122を含むことができる。

10

【0025】

植込み型医療デバイス114は、外部医療デバイス116と通信することができる。いくつかの実施形態では、植込み型医療デバイス114と外部医療デバイス116との間の通信は、植込み型医療デバイス114の近くで患者112の体外に保持された棒体110による誘導通信を介するものであることがある。しかし、他の実施形態では、通信は、無線周波伝送や音響的手法などによって行うことができる。

20

【0026】

外部医療デバイス116は、ビデオ出力を表示するためのディスプレイスクリーン118など、ビデオ出力デバイスを含むことができる。いくつかの実施形態では、外部医療デバイス116は、収集されたデータを処理するように構成することができる。また、外部医療デバイス116は、キーなどユーザ入力デバイス120を含むこともできる。外部医療システム116は、例えば、プログラマ/レコーダ/モニタデバイス、コンピュータ、先進患者管理システム、または携帯情報端末(PDA)でよい。例示的なプログラマ/レコーダ/モニタデバイスは、Boston Scientific Corporation(米国マサチューセッツ州ネイティック(Natick))から市販されているModel 3120 Programmerを含む。

30

【0027】

いくつかの実施形態では、植込み型医療デバイス114は、患者112に関するデータを収集するために1つ以上の植込み型センサを含むことができる。例として、医療デバイス114は、予測マーカの濃度を感知するために、植込み型センサを含むことができる。いくつかの実施形態では、植込み型センサは、生体内でET-1の濃度を感知することができる。例示的な植込み型センサは、米国特許出願公開第2007/0270675号明細書に記載されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

【0028】

いくつかの実施形態では、予測マーカの濃度は、生体外アッセイを使用して測定することができる。例として、いくつかの実施形態では、外部アッセイデバイス128を使用して、ET-1など予測マーカの濃度を測定することができる。患者112は、アッセイ可能な量の血液または他の体液を外部アッセイデバイス128に提供することができ、このデバイス128は、存在する予測マーカの量を測定し、次いで、植込み型医療デバイス114に直接、または外部医療デバイス116を介して、濃度データに関する報告を返すことができる。予測マーカに関する様々なアッセイが当業者に知られており、市販されていることを理解されよう。

40

【0029】

次に図2を参照すると、例示的な方法の流れ図が示されている。この方法の態様は、植込み型医療デバイス、外部医療デバイス、またはそれら両方によって実行することができ

50

る。本明細書における様々な実施形態によれば、操作 202 で、患者体内の予測マーカレベルを感知する、または他の方法で決定することができる。いくつかの実施形態では、これは、予測マーカ濃度を検出することが可能な植込み型の化学的センサを用いて行うことができる。他の実施形態では、これは、生体外アッセイを使用して達成することができる。いくつかの実施形態では、予測マーカ濃度は、介護者が決定し、次いで植込み型医療デバイスまたは外部医療デバイスに入力することができる。

【0030】

予測マーカの濃度は、1回以上感知することができる。いくつかの実施形態では、予測マーカの濃度は、所与の期間にわたって複数回感知することができる。例として、予測マーカの濃度は、1ヶ月以上の期間にわたって複数回感知することができる。いくつかの実施形態では、予測マーカの濃度は、予め設定されたスケジュール通りに感知することができる。例えば、いくつかの実施形態では、予測マーカの濃度は、予測マーカ濃度の概日変化を制御するために、予測マーカが測定される各日のほぼ同時刻に測定することができる。いくつかの実施形態では、1つ以上の予測マーカの濃度は、臨床医または別個のシステムからのコマンドに応答して測定することができる。

10

【0031】

次の操作 204 において、予測マーカ濃度に鑑みて、1つ以上のパラメータに関してパラメータ値を選択することができる。予測マーカ濃度は、個々の測定イベントからの大きさとして、複数の測定イベントからの平均の大きさとして、または時間にわたる濃度の傾向の一部として提供可能であることがある。いくつかの実施形態では、予測マーカ濃度は、他のデータ、例えば対象の他の検体の濃度に関するデータに関連付けて提供可能であることがある。対象の他の検体は、クレアチンキナーゼ、トロポニン、電解質、例えばカリウム、ナトリウム、カルシウムなどを含むことができる。

20

【0032】

いくつかの実施形態では、パラメータ値の選択は、感知された予測マーカの濃度に基づいて、患者に関する不整脈イベントのリスクを査定する操作を含むことができる。様々な実施形態において、予測マーカ濃度データによって少なくとも一部判断される患者のリスクは、デバイス動作のためにリスクカテゴリに分類することができる。いくつかの実施形態では、不整脈イベントに関して高リスクまたは通常リスクとして患者を分類することができる。いくつかの実施形態では、予測マーカ濃度に少なくとも一部基づいて、不整脈イベントに関して高リスク、通常リスク、または低リスクとして患者を分類することができる。

30

【0033】

いくつかの実施形態では、患者のリスクは、2～n個のリスクカテゴリに分類することができる。いくつかの実施形態では、2～12個のリスクカテゴリが存在する。いくつかの実施形態では、3個のリスクカテゴリが存在する。リスクカテゴリの具体的な数は、所望の粒度レベルを含めた様々な因子に応じて変えることができることを理解されたい。

【0034】

多くの実施形態において、パラメータ値は、不整脈イベントに関して高リスクである患者が、不整脈イベントに関して低リスクの患者よりも療法を受ける可能性が高くなるように選択することができる。したがって、いくつかの実施形態では、不整脈イベントのリスクが高い患者は、患者が不整脈を発症していると結論付けるのに必要な徴候の組合せに関して、より低い厳格性で評価することができる。より低い厳格性で評価される患者は、療法を受ける可能性が高くなる。逆に、いくつかの実施形態では、不整脈イベントのリスクが低い患者は、患者が不整脈を発症していると結論付けるのに必要な徴候の組合せに関して、より高い厳格性で評価することができる。より高い厳格性で評価される患者は、療法を受ける可能性が低くなる。

40

【0035】

パラメータ値は、多くの異なるパラメータに関する複数の可能な値の中から選択することができる。例示的なパラメータは、限定はしないが、心拍区別設定、律動形態設定、お

50

よび律動期間設定を含むことができる。いくつかの実施形態では、不整脈イベントの高いリスクまたは平均を超えるリスクを有するものとして患者がカテゴリ分けされる場合に、心拍区別設定を低下させることができる。例えば、心室細動と心室頻拍との境界を定めるための心拍しきい値を低下させることができ、心室細動を治療するために患者が療法を受ける可能性をより高くする。別の具体的な例として、不整脈イベントの高いリスクまたは平均を超えるリスクを有するものとして患者がカテゴリ分けされる場合に、律動期間設定を低下させることができる。例えば、不整脈イベントの高いリスクまたは平均を超えるリスクを有するものとして患者がカテゴリ分けされる場合に、デバイスが療法介入を開始する前に患者の心拍が特定レベルを超えていなければならない時間を減少させることができる。

10

## 【0036】

次の操作206において、植込み型医療デバイスをセットすることによって、選択されたパラメータ値を実施することができ、選択されたパラメータ値を利用して、進行中のデバイス動作のいくつかの側面を制御する。いくつかの実施形態では、これは、外部医療デバイスと内部医療デバイスとのデータの交換によって達成することができる。他の実施形態では、これは、選択されたパラメータ値を利用するように植込み型医療デバイスがその動作を変更するので、植込み型医療デバイス自体によって実行することができる。

## 【0037】

次に図3を参照すると、方法の流れ図が、一実施形態に従って示されている。操作302で、患者体内の予測マーカレベルを感知する、または他の方法で決定することができる。いくつかの実施形態では、これは、予測マーカ濃度を検出することが可能な植込み型化学的センサを用いて行うことができる。他の実施形態では、これは、生体外アッセイを使用して達成することができる。いくつかの実施形態では、予測マーカ濃度は、介護者が決定し、次いで植込み型医療デバイスまたは外部医療デバイスに入力することができる。

20

## 【0038】

次の操作304で、患者に関して、リスクカテゴリを選択することができる。前述したように、リスクカテゴリの具体的な数は変えることができる。しかし、この具体的な例では、3個のリスクカテゴリが利用される。すなわち、低(306)、中(308)、および高(310)である。リスクカテゴリ間の境界を定めるために使用されるET-1、より具体的にはCT-proET-1の具体的な濃度の一例を、以下の表1に示す。

30

## 【0039】

## 【表1-2】

低リスク	中リスク	高リスク
< 65 pmol/L	65 – 100 pmol/L	> 100 pmol/L
< 66.6 pmol/L	66.6 – 104 pmol/L	> 104 pmol/L

表1

40

## 【0040】

表1に示されるCT-proET-1濃度に基づくカテゴリ間の具体的な境界は、例示としてのみ与えられており、本発明に含まれる範囲を限定するものとみなすべきではないことを理解されたい。いくつかの実施形態では、低リスクと中リスクの境界を定めるためのET-1の濃度は、55~75 pmol/Lの間でよい。いくつかの実施形態では、低リスクと中リスクの境界を定めるためのET-1の濃度は、60~70 pmol/Lの間でよい。いくつかの実施形態では、中リスクと高リスクの境界を定めるためのET-1の濃度は、90~110 pmol/Lの間でよい。いくつかの実施形態では、中リスクと高リスクの境界を定めるためのET-1の濃度は、95~105 pmol/Lの間でよい。

## 【0041】

50

この例では、表からの第1の値を使用して、CT-proET-1の濃度が65 pmol/L未満である場合に、低リスクカテゴリを選択することができる。このカテゴリ割振りに応じて、様々なパラメータ値を選択することができる。1つの例示的なパラメータは、心拍区別設定である。頻拍は、100 bpm (beats per minute; 1分間の拍動) を超える心拍 (またはR-R周波数) と定義することができる。しかし、心拍区別設定を使用して、治療の目的で、異なる頻拍カテゴリを区別することができる。頻拍の例示的なカテゴリは、VT-1 (より軽度の心室頻拍)、VT (心室頻拍)、およびVF (心室細動) を含むことがある。割り振られたリスクカテゴリに基づいて、異なる頻拍カテゴリを区別するための正確なカットオフ値 (またはしきい値) を変えることができる。

10

## 【0042】

以下の表2は、特定のリスク分類への患者の割振りの結果として、様々な不整脈カテゴリの区別を行うためのしきい値を変えることができる方法の一例を提供する。表2の例によれば、患者が低リスクとして分類される場合、患者の感知された心拍が250 bpmを超える場合に、患者は心室細動カテゴリに入るとみなすことができる。しかし、患者が高リスクとして分類される場合、VFに関するしきい値を低下させることができる。例えば、患者が高リスクとして分類される場合、患者の感知された心拍が200 bpmを超える場合に、患者は心室細動カテゴリに入るとみなすことができる。表2に提供したしきい値は、例示の目的で提供したにすぎず、様々な実施形態において具体的なしきい値は異なることがあることを理解されたい。

20

## 【0043】

## 【表2-2】

不整脈カテゴリ	低リスク	中リスク	高リスク
VT-1	>170 BPM	>150 BPM	>150 BPM
VT	>200 BPM	>170 +/- 10 BPM	>170 BPM
VF	>250 BPM	>200 BPM	>200 BPM

表2

30

## 【0044】

別の例示的なパラメータは、不整脈期間である。不整脈期間の値は、療法の投与などさらなる処置を開始する前にデバイスが不整脈心臓挙動を観察する時間の長さを制御することができる。不整脈期間の値は、単なる誤りにすぎない感知された電気活動によって、不要であることがある療法が投与されないように、十分に長く設定すべきである。しかし、不整脈期間の値は、必要とされる療法を投与すべき時間よりも長くデバイスが待機しないように、十分に短く設定すべきである。予測マーカ濃度データなどのデータを利用することによって、これらの時間を効果的に最適値に調整することができる。

## 【0045】

リスク分類に基づいて選択される不整脈期間に関する例示的な値が、以下の表3に示されている。例として、患者が低リスクとして分類される場合、心室細動 (VF) カテゴリにおいて処置が取られる前の所要時間は、2.5秒に設定することができる。しかし、患者が高リスクとして分類される場合、不整脈期間の時間を短縮することができる。例えば、患者が高リスクとして分類される場合、心室細動 (VF) カテゴリに関する不整脈期間の時間は、1.0秒に設定することができる。これらの具体的な値は、例示としてのみ提供するものであり、本明細書における実施形態の範囲を限定するものではないことを理解されたい。

40

## 【0046】

【表 3 - 2】

不整脈カテゴリ	低リスク	中リスク	高リスク
VT-1	60 秒	2.5 秒	2.5 秒
VT	12 秒	2.5 秒	2.0 秒
VF	2.5 秒	1.0 秒	1.0 秒

表 3

10

## 【 0 0 4 7 】

別の可能なパラメータは、律動形態区別設定である。律動形態を使用して、異なるタイプの頻拍性不整脈を区別することができる。例として、一般に、心室細動は、感知される電気活動の形態が上室頻拍とは異なる。しかし、心室頻拍と上室頻拍は、感知される電気活動の形態にあまり差がないことがあり、固定のパラメータを有するデバイスは、その療法の特異度および感度を高めるのが難しい。

## 【 0 0 4 8 】

異なるカテゴリの不整脈を区別するための形態ベースの手法は、心臓脱分極の形態学的形状をテンプレートの形態学特徴と比較して、心拍または心律動を分類することを含むことがある。比較プロセスにおいて、相関値（例えば、特徴相関係数（FCC））を決定することができ、これは、検査された脱分極の形状と、それが比較されるテンプレートの形状との類似性の度合いを示すことができる。次いで、律動を分類するために、その相関値を相関しきい値と比較することができる。形態ベースの区別手法のさらなる態様は、米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 8 8 0 0 9 号明細書に記載されており、その内容を参照により本明細書に援用する。

20

## 【 0 0 4 9 】

予測マーカデータの知識を使用して、律動形態区別設定を調節することができる。例えば、E T - 1 レベルを使用して、心室頻拍に関して低リスクとして患者が分類された場合には、より低い形態合致性を選択することができ、それにより、患者は、上室頻拍のための不適切な療法を受ける可能性が低くなる。逆に、E T - 1 レベルに基づいて、患者が心室頻拍の高いリスクを有する場合には、生じ得る心室頻拍のための適切な療法を保証するために、より高い形態合致性が選択される。表 4 は、この例での形態合致性による例示的な値を表し、特徴相関係数（FCC）合致性に関する取り得る定量値を示す。特徴相関係数（FCC）合致性は、形態合致性を計算することができる方法の 1 つの表現法である。

30

## 【 0 0 5 0 】

## 【表 4 - 2】

低リスク	中リスク	高リスク
より高い特異度 – より低い形態合致性 FCC=70-93%	通常設定 FCC=94%	より高い感度 – より高い形態合致性 FCC=95-96%

40

表 4

## 【 0 0 5 1 】

次の操作 3 1 2 において、植込み型医療デバイスをセットすることによって、選択されたパラメータ値を実施することができ、選択されたパラメータ値を利用して、進行中のデバイス動作のいくつかの側面を制御する。いくつかの実施形態では、これは、外部医療デバイスと内部医療デバイスとのデータの交換によって達成することができる。他の実施形

50

態では、これは、選択されたパラメータ値を利用するように植込み型医療デバイスがその動作を変更するので、植込み型医療デバイス自体によって実行することができる。

【0052】

次に図4を参照すると、方法の流れ図が、一実施形態に従って示されている。操作402で、患者体内の予測マーカレベルを感知する、または他の方法で決定することができる。いくつかの実施形態では、これは、予測マーカ濃度を検出することが可能な植込み型の化学的センサを用いて行うことができる。他の実施形態では、これは、生体外アッセイを使用して達成することができる。いくつかの実施形態では、予測マーカ濃度は、介護者が決定し、次いで植込み型医療デバイスまたは外部医療デバイスに入力することができる。

【0053】

次の操作404において、厳格性レベルを選択することができる。厳格性レベルの具体的な数は変更することができる。しかし、この具体的な例では、3個の厳格性カテゴリが利用される。すなわち、低、中、および高である。厳格性カテゴリ間の境界を定めるために使用されるET-1の具体的な濃度の例を、以下の表5に示す。

【0054】

【表5】

高い厳格性	中間の厳格性	低い厳格性
< 65 pmol/L	65 – 100 pmol/L	> 100 pmol/L
< 66.6 pmol/L	66.6 – 104 pmol/L	> 104 pmol/L

表5

【0055】

表5に示されるET-1濃度に基づく厳格性カテゴリ間の具体的な境界は、例示としてのみ与えられており、本発明に含まれる範囲を限定するものとみなすべきではないことを理解されたい。いくつかの実施形態では、高い厳格性と中間の厳格性との境界を定めるためのET-1の濃度は、55 ~ 75 pmol/Lの間でよい。いくつかの実施形態では、高い厳格性と中間の厳格性との境界を定めるためのET-1の濃度は、60 ~ 70 pmol/Lの間でよい。いくつかの実施形態では、中間の厳格性と低い厳格性との境界を定めるためのET-1の濃度は、90 ~ 110 pmol/Lの間でよい。いくつかの実施形態では、中間の厳格性と低い厳格性との境界を定めるためのET-1の濃度は、95 ~ 105 pmol/Lの間でよい。

【0056】

次の操作406において、患者の固有の電気活動を感知することができる。感知は、単極または双極構成を有する植込み型の電極を使用して行うことができる。電極の他に、システムは、内因性電気活動の感知を容易にするために、感知増幅器および他の回路を含むことができる。

【0057】

次の操作408において、操作404において割り振られた厳格性レベルに鑑みて、感知された電気活動を不整脈の徴候に関して評価することができる。システムは、例えば、感知された電気活動を使用し、様々なデータ点を計算することができ、それらのデータ点は、R-R周波数、R-R周波数変動、波形形態、心拍出量などの示唆として働くことがある。厳格性レベルが低い場合、デバイスは、不整脈の徴候が存在すると結論付ける可能性がより高い。しかし、厳格性レベルが高い場合、デバイスは、不整脈の徴候が存在すると結論付ける可能性がより低い。

【0058】

次の操作で、システムは、不整脈が検出されているか否かを評価し、検出されている場合にはどのタイプの不整脈であるかを評価することができる。不整脈が検出されていない

10

20

30

40

50

場合には、システムは、電気活動の感知に戻ることができる。しかし、不整脈が検出されている場合には、次の操作 4 1 2 において、療法を投与することができる。療法は、限定はしないが、抗頻拍ペーシング、除細動ショック、カルジオバージョンショックなどを含めた、様々な大きさでの電気刺激パルスを含むことができる。いくつかの実施形態では、複数の療法タイプが試行される。例えば、いくつかの状況では、最初に抗頻拍ペーシングが試行され、次いで 1 回以上の除細動ショックが試行されることがある。投与する療法の選択は、患者体内の予測マーカの濃度によって分類される患者のリスクレベルによって少なくとも一部影響を及ぼされることがある。例として、患者が、不整脈イベントを受ける高いリスクがあると判断された場合に、システムは、抗頻拍ペーシングではなく除細動ショックなどのより積極的な療法を投与するために、より迅速になるように構成することができる。

10

#### 【0059】

##### デバイスおよびシステム

いくつかの実施形態では、上述した 1 つ以上の操作を外部デバイスによって実行することができる。プログラマ/レコーダ/モニタなど例示的な外部デバイスは、多くの計算デバイスに共通の構成要素を含むことができる。次に図 5 を参照すると、様々な構成要素の線図が、本発明のいくつかの実施形態に従って示されている。外部システムは、中央処理装置 (CPU) 705 または処理装置を含み、これは、従来のマイクロプロセッサ、情報の一時記憶用のランダムアクセスメモリ (RAM) 710、および情報の永久記憶用の読み出し専用メモリ (ROM) 715 を含むことがある。システム RAM 710 を制御するためにメモリ制御装置 720 が提供される。データバス 730 を制御するためにバス制御装置 725 が提供され、他のシステム構成要素からの様々な割込み信号を受信して処理するために割込み制御装置 735 が使用される。

20

#### 【0060】

いくつかの実施形態では、制御装置 740 によってバス 730 に接続されたディスクドライブ 741 と、制御装置 745 によってバス 730 に接続された CD-ROM ドライブ 746 と、制御装置 750 によってバス 730 に接続されたハードディスクドライブ 751 とによってマストレージを提供することができる。プログラマシステムへのユーザ入力は、いくつかのデバイスによって提供することができる。例えば、キーボードおよびマウス制御装置 755 によって、キーボードおよびマウスをバス 730 に接続することができる。システム RAM 710 へのダイレクトメモリアccessを行うために DMA 制御装置 760 が提供される。ビデオ制御装置 765 またはビデオ出力によって視覚的表示が生成され、これが、ビデオディスプレイ 770 を制御する。また、外部システムは、遠隔測定インターフェース 790 または遠隔測定回路を含むこともでき、これにより、外部システムが、植込み型医療デバイスとインターフェースしてデータを交換することができるようになる。要素のこの説明は、単に例として提供するものであり、いくつかの実施形態は、図 7 に示される様々な要素を含まないことがあることを理解されたい。例えば、外部デバイスのいくつかの実施形態は、ディスクドライブ 741 を含まないことがある。

30

#### 【0061】

いくつかの実施形態では、上述した 1 つ以上の操作は、植込み型医療デバイスによって実行することができる。次に図 6 を参照すると、例示的な植込み型デバイス 800 のいくつかの構成要素が概略的に示されている。植込み型医療デバイス 800 は、1 つ以上の刺激リード線 830 および 828 に結合された制御装置モジュール 872 を含むことができる。制御装置モジュール 872 は、マイクロプロセッサ 848 (または処理装置) を含むことができ、マイクロプロセッサ 848 は、双方向データバスを介してメモリ回路 (モジュール) 846 と通信する。メモリ回路 846 は、プログラム記憶用の ROM または RAM と、データ記憶用の ROM (例えば、EEPROM) または RAM とを含むことができる。制御装置モジュール 872 は、本明細書で述べるような信号の処理や方法の実行など様々な操作を実行するように構成することができる。また、プログラマデバイスや患者管理システムなど外部ユニットと通信するために遠隔測定インターフェース 864 が提供さ

40

50

れる。

【0062】

制御装置モジュール872は、感知増幅器852と、出力回路854と、心室チャネルインターフェース850を含む心室感知およびペーシングチャネルを含むことができ、インターフェース850は、マイクロプロセッサ848のポートと双方向通信する。いくつかの実施形態では、図6に示される制御装置モジュール872の要素のいくつかを省略することができることを理解されたい。さらに、いくつかの実施形態では、追加の要素が含まれることもある。

【0063】

心室感知およびペーシングチャネルは、刺激リード線830および電極834と通信することができる。制御装置モジュール872は、感知増幅器858と、出力回路860と、心房チャネルインターフェース856を含む心房感知およびペーシングチャネルを含むことができ、インターフェース856は、マイクロプロセッサ848のポートと双方向通信する。心房感知およびペーシングチャネルは、刺激リード線828および電極832と通信することができる。各チャネルごとに、感知とペーシングの両方のために同じリード線および電極を使用することができる。チャネルインターフェース850および856は、感知増幅器およびレジスタからの感知信号入力をデジタル化するためのアナログ/デジタル変換器を含むことができ、マイクロプロセッサは、パルスを出力する、ペーシングパルス振幅を変更する、および感知増幅器に関する利得およびしきい値を調節するためにレジスタに書き込みを行うことができる。また、ショックパルス発生器874は、個別の1対の電極876、878を介して心臓に除細動ショックを送達するために、マイクロプロセッサにインターフェースすることもできる。いくつかの実施形態では、電極876および878は、それぞれ刺激リード線830および刺激リード線828に沿って配設することができる。いくつかの実施形態では、これらの構成要素の1つ以上を省くことができる。例として、植込み型医療デバイスがペースメーカーである場合、ショックパルス発生器874を含まないことがある。同様に、デバイスのタイプおよびデバイスの構成に応じて、より多数またはより少数の電極およびチャネルを有することができる。

【0064】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する際、単数形は、文脈上明らかに別異に解される場合を除き、複数の対象も含むことに留意すべきである。また、用語「または」は、一般に、文脈上明らかに別異に解される場合を除き、「および/または」を含む意味で採用されていることに留意すべきである。

【0065】

また、本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する際、語句「構成される」は、特定のタスクを実施するように、または特定の構成を採用するように構築または構成されたシステム、装置、または他の構造を表す。語句「構成される」は、「配置される」、「配置および構成される」、「構築および配置される」、「構築される」、「製造および配置される」などの他の同様の語句と交換可能に使用することができる。

【0066】

本発明の様々な実施形態に関して本明細書で図示して説明したモジュール、回路、および方法を、ソフトウェア、ハードウェア、およびソフトウェアとハードウェアの組合せを使用して実施することができることを当業者は理解されよう。したがって、例示および/または説明されるモジュールおよび回路は、ソフトウェア実装形態、ハードウェア実装形態、およびソフトウェアとハードウェアの実装形態を包含するものと意図される。

【0067】

本明細書におけるすべての公開物および特許出願は、本発明に関する当技術分野の水準を示唆する。すべての公開物および特許出願を、各個の公開物または特許出願が参照により具体的に個別に示されているかのような程度まで、参照により本明細書に援用する。

【0068】

本出願は、本発明の主題の適応形態または変形形態を網羅するものと意図される。上記

10

20

30

40

50

の説明は、例示として意図されており、限定としては意図されていないことを理解されたい。本発明の主題の範囲は、添付の特許請求の範囲、およびそのような特許請求の範囲に与えられる均等形態の全範囲を参照して決定すべきである。

【 図 1 】

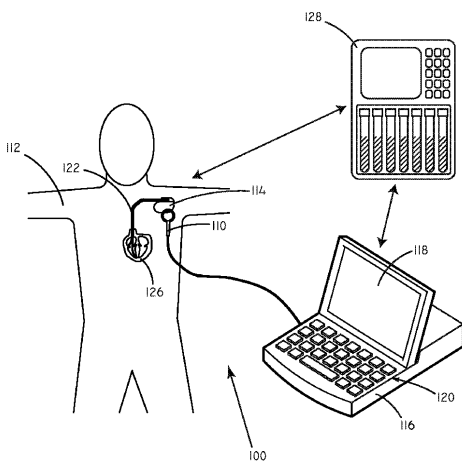


FIG. 1

【 図 2 】

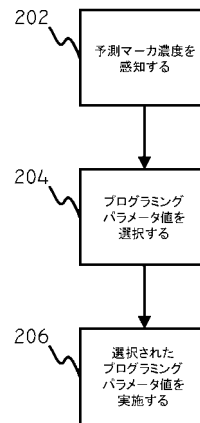


図 2

【 図 3 】

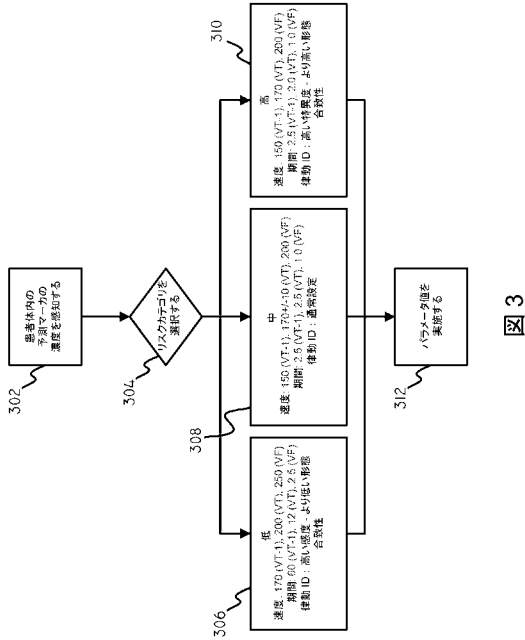


図 3

【 図 4 】

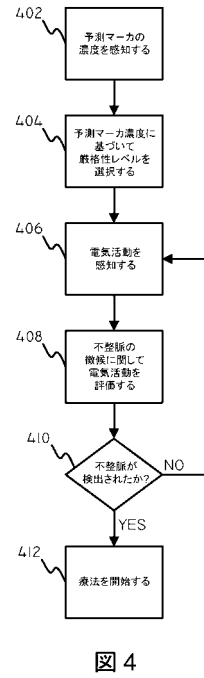


図 4

【 図 5 】

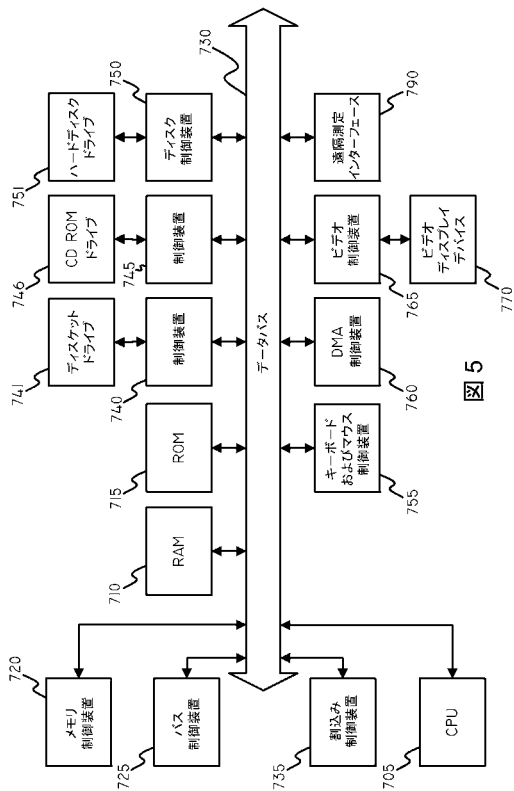


図 5

【 図 6 】

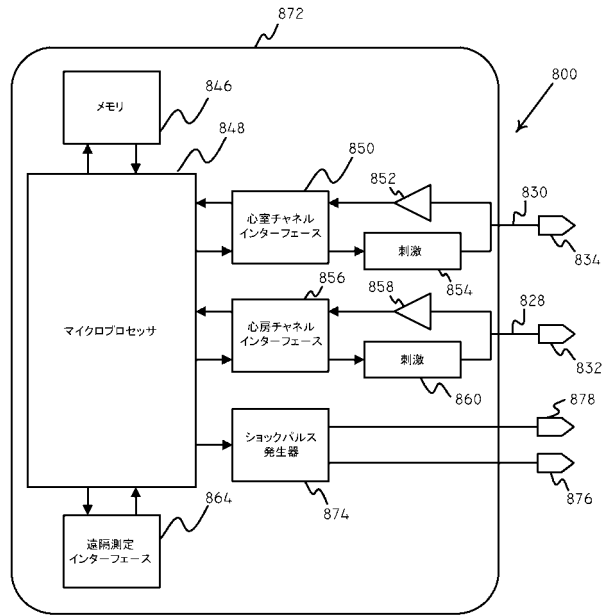


図 6

【配列表】

2014521402000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/044669
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61N1/365 A61B5/145 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61N A61B		
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, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 7 764 995 B2 (GIROUARD STEVEN D [US] ET AL) 27 July 2010 (2010-07-27) abstract; claim *; figures 1-4 columns 2-3 column 9, lines 39-44 column 11, lines 1-22 column 14, lines 50-62 -----	17-23
X	US 2005/004476 A1 (PAYVAR SAEED [US] ET AL) 6 January 2005 (2005-01-06) abstract; claim *; figures 1-9 columns 18-63 paragraphs [0181] - [0212] ----- -/--	17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 11 September 2012		Date of mailing of the international search report 19/09/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scheffler, Arnaud

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/044669
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US 2011/295084 A1 (THAKUR PRAMODSINGH HIRASINGH [US] ET AL) 1 December 2011 (2011-12-01) abstract; claim *; figures 1-3 paragraphs [0030] - [0040] -----	17
A	US 2010/204744 A1 (SHUROS ALLAN CHARLES [US] ET AL) 12 August 2010 (2010-08-12) the whole document -----	17-23

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/US2012/044669**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **1-16**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/044669

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 7764995	B2	27-07-2010	EP 1789132 A1	30-05-2007
			JP 2008501439 A	24-01-2008
			US 2005288721 A1	29-12-2005
			US 2010286592 A1	11-11-2010
			WO 2005120635 A1	22-12-2005
-----				
US 2005004476	A1	06-01-2005	US 2005004476 A1	06-01-2005
			WO 2005000091 A2	06-01-2005
-----				
US 2011295084	A1	01-12-2011	US 2011295084 A1	01-12-2011
			WO 2011153127 A1	08-12-2011
-----				
US 2010204744	A1	12-08-2010	EP 2175777 A1	21-04-2010
			JP 2010533555 A	28-10-2010
			US 2009024177 A1	22-01-2009
			US 2010204744 A1	12-08-2010
			WO 2009012094 A1	22-01-2009
-----				

## フロントページの続き

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

(72)発明者 ボス, ハーラン

アメリカ合衆国 ミネソタ 55082, スティルウォーター, ストーンブリッジ トレイル  
ノース 11020

(72)発明者 マイヤー, ティモシー イー.

アメリカ合衆国 ミネソタ 55127, ノース オークス, オッター レーン 4

(72)発明者 シャルマ, アージュン

アメリカ合衆国 ミネソタ 55102, セント ポール, クロックス プレイス 94

Fターム(参考) 4C053 KK02 KK03