

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6538554号  
(P6538554)

(45) 発行日 令和1年7月3日(2019.7.3)

(24) 登録日 令和1年6月14日(2019.6.14)

(51) Int.Cl.

F 1

A61B 5/00 (2006.01)  
A61B 5/1486 (2006.01)A 6 1 B 5/00  
A 6 1 B 5/1486

N

請求項の数 14 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2015-513264 (P2015-513264)  
 (86) (22) 出願日 平成25年5月21日 (2013.5.21)  
 (65) 公表番号 特表2015-520646 (P2015-520646A)  
 (43) 公表日 平成27年7月23日 (2015.7.23)  
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2013/051322  
 (87) 國際公開番号 WO2013/175196  
 (87) 國際公開日 平成25年11月28日 (2013.11.28)  
 審査請求日 平成28年5月11日 (2016.5.11)  
 審判番号 不服2018-7218 (P2018-7218/J1)  
 審判請求日 平成30年5月28日 (2018.5.28)  
 (31) 優先権主張番号 1208950.4  
 (32) 優先日 平成24年5月21日 (2012.5.21)  
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 514296652  
 ダーマル ダイアグノスティクス リミテッド  
 イギリス国、エルイー11 3エイキー、ラフラー、アシュビー ロード、ホリーウェル パーク、ラフラー イノベーション センター  
 (74) 代理人 110001896  
 特許業務法人朝日奈特許事務所  
 (72) 発明者 チョードリー、デュワン ファズラル ホーク  
 イギリス国、エルイー11 1ピーエヌ レスター・シャー、ラフラー、トゥートビル ロード 85

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分析物の累積測定

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

正確な測定がなされるのに充分な分析物の量で、センサが試料中の分析物濃度を測定することにより、被検者の分析物レベルを監視する方法であって、

(a) 前記試料中の分析物濃度を測定するステップ、

(b) 前記被検者から抜き取られた、前記被検者の分析物レベルを表す、所定量の前記分析物を、前記試料中に導入するステップ、

(c) ステップ (b) につづき、前記試料中の前記分析物濃度を再測定するステップ、

(d) 装置が、ステップ (c) における濃度測定値と、その直前の濃度測定値との差に基づき、前記被検者の分析物レベルを判定するステップ、および

(e) 繰り返すステップ (b) ~ (d) を繰り返すステップ

を含んでいる方法。

## 【請求項 2】

前記試料中の前記分析物濃度を測定するために用いられる処理は、前記試料中の前記分析物を部分的に消耗する請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

ステップ (c) における測定は、各測定が、前記分析物の少ない割合のみを消耗し、それにより前記試料中の前記分析物濃度が、連続する間隔にわたって高くなるように制御される請求項 2 記載の方法。

**【請求項 4】**

ステップ( d )における前記分析物レベルの判定は、測定処理による前記試料中の分析物の消耗を考慮に入れるアルゴリズムを用いる請求項 2 または 3 記載の方法。

**【請求項 5】**

ステップ( d )における前記分析物レベルの判定は、連続する測定間の間隔の間の、前記試料中の分析物の消耗を考慮に入れるアルゴリズムを用いる請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 6】**

各測定ステップ( c )と次の導入ステップ( b )との間には休止期間があり、前記方法はさらに、各導入ステップ( b )の直前に、前記試料中の前記分析物濃度の暫定的な測定を行うステップをさらに含み、前記暫定的な測定値は、前記判定ステップ( d )における、前の濃度測定値として用いられる請求項 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。10

**【請求項 7】**

第 1 測定ステップ( a )の前に、所定量の前記分析物を前記試料中に導入する初期ステップをさらに含む請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記初期ステップにおいて前記試料中に導入される前記所定量の分析物は、前記被検者以外の供給源に由来する請求項 7 記載の方法。

**【請求項 9】**

前記初期ステップは、センサの安定した動作を達成するために、前記試料中の前記分析物濃度の、繰り返される一連の測定を実行することをさらに含んでいる請求項 7 または 8 記載の方法。20

**【請求項 10】**

測定ステップ( c )は、一連の測定を行い、一連の測定において選択された測定の平均を計算することを含む請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 11】**

判定ステップ( d )は、判定された分析物レベルにおいて、閾値を超える変化を生じる全ての測定を拒否することを含む請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 12】**

判定ステップ( d )は、判定された分析物レベルが実質的に安定化されるまでの全ての測定を拒否することを含む請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。30

**【請求項 13】**

( b ) 前記被検者の分析物レベルを表す、所定量の分析物を、前記試料中に導入するステップは、前記被検者の間質液から前記所定量の分析物を抽出するために、リバースイオントフォレーシスを実施することを含む請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記分析物がグルコースである請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、例えば、ある期間にわたって患者の血液または間質液中のグルコースレベルの変化を測定するために、被検者の分析物レベルを監視する方法および装置に関する。本発明は、被検者から抽出され得る分析物濃度が低い場合に特に有用であって、これは抽出方法としてリバースイオントフォレーシスが用いられる場合に典型的である。40

**【背景技術】****【0002】**

グルコースレベルの変化を測定するために、継続的なグルコース監視装置は、患者の間質液からグルコース分析物を抽出するためにリバースイオントフォレーシスの技術を用いている。このような装置は、患者の皮膚に密着して保持されるパッチ形状をとり、電気回路の一部を形成するように配置される電気化学センサを含む感知チャンバを備えている。50

チャンバは、分析物が皮膚からセンサへと拡散または送られ得る流体媒体またはゲルで充填されている。媒体またはセンサの表面は、分析物と反応して分析物を異なる形態（グルコース分析物の場合、グルコン酸）に変換し、処理において電子を生成する酵素が含浸されている。電子は、回路の周りに流れ電流を生み出し、電流の大きさは、センサを取り囲む媒体中の分析物濃度に対応する。しかしながら、電流の大きさは、通常、10～100ナノアンペアしかないので、それを正確に測定し、電気的バックグラウンドノイズから電流信号を区別することは困難である。また、センサは、試料中の分析物濃度が低い場合、確実に、線形には作動しないおそれがある。

#### 【0003】

公知の装置は、分析物抽出のためのリバースイオントフォレーシスの初期期間を実行するに10ために作動され、その後、この期間の間に被検者から抽出された全ての分析物が、センサと反応する時間を有することを確実とするために、抽出期間よりもしばしば2～3倍長い感知期間が続く。Glucowatchという商標の下で市販されているグルコース監視装置の1つは、3分のイオントフォレーシス期間の後に、4～5分の感知期間が続いて作動される。このサイクルは間隔を置いて繰り返され、毎回、被検者のグルコースレベルの新たな読み取りが要求され、そのたびに、感知期間は、試料中に抽出されるグルコースのほぼ全てを消耗するのに充分な長さである。

#### 【発明の概要】

#### 【0004】

本発明は、被検者の分析物レベルを監視する方法を提供し、この方法は、20  
(a) 試料中の分析物濃度を測定するステップ、  
(b) 被検者の分析物レベルを示す、所定量の分析物を、試料中に導入するステップ、  
(c) 試料中の分析物濃度を再測定するステップ、  
(d) ステップ(c)における濃度測定値と、その前の濃度測定値との差に基づき、被検者の分析物レベルを判定するステップ、および  
(e) 繰り返すステップ  
を含んでいる。

#### 【0005】

本発明は、試料中の分析物濃度の絶対的な値を測定することではなく、被検者からの連続する抽出間隔の後の、濃度差に基づく方法であるという点で、従来技術とは異なる。ゆえに試料中の分析物濃度は、連続する間隔にわたって蓄積し、センサからの信号の大きさもそれに伴って増えるので、より精密かつ正確な測定を可能にする。

#### 【0006】

試料中の分析物濃度を測定するために用いられる処理が試料中の分析物を消耗する場合、ステップ(c)における測定は、各測定が、試料中の分析物濃度が連続する間にわたって高くなることを確実にするために分析物の少ない割合のみを消耗するように制御され得る。必要であれば、ステップ(d)における分析物レベルの判定は、測定処理による分析物の消耗を許容するアルゴリズムを用いてもよい。判定ステップは、連続する測定間の間隔の間の、分析物の消耗を許容してもよい。代替的には、各測定ステップ(c)と次の導入ステップ(b)との間に休止期間がある場合、方法は、各導入ステップ(b)の直前に、休止期間後の試料中の分析物濃度の暫定的な測定を行うステップをさらに含んでいてもよく、この暫定的な測定値は、判定ステップ(d)における濃度の以前の測定値として用いられる。

#### 【0007】

本発明の方法の好ましい変形例は、第1測定ステップ(a)の前に、好ましくは被検者以外の供給源から、所定量の分析物を試料中に導入する初期ステップを含んでいる。分析物の初期量は、第1測定ステップにおいても、正確な測定がなされるのに分析物濃度が充分であることを確実にする。

#### 【0008】

10

20

30

40

50

リバースイオントフォーレシスは、被検者の分析物レベルを示す、所定量の分析物を、試料中に導入するステップ( b )に好ましい技術である。しかしながら、例えば、単に血液または他の流体の液滴を試料中に添加するなど、他の技術も用いられ得る(試料量における結果として生じるあらゆる変化に対して、分析物濃度を測定するときに、しかるべき許可が出されている)。

【0009】

分析物は、好ましくはグルコースであるが、他の分子、イオンまたは粒子も可能な標的となり、例えば、乳酸塩、尿、カリウム、フェニルアラニン、プロスタグランジン E 2 や、これらに限定されないが、フェニトイン、カフェイン、テオフィリンおよびリチウムなどを含む薬剤などである。

10

【0010】

判定される分析物レベルが所定の許容可能な範囲から逸脱する場合、警告信号が発せられてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】本発明が実施され得るリバースイオントフォーレシスパッチの概略断面図である。

【図2】( a )ブタの皮膚から累積的に抽出されるグルコースと接触して配置されるグルコースセンサ、および( b )緩衝溶液と接触して配置されるグルコースセンサの、時間に対する電流測定値のプロットである。

20

【図3】図2のプロット( a )の、連続する電流測定値間の差のプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0012】

図1(ノンスケール)は、被検者の皮膚4の表面に適用されるリバースイオントフォーレシスパッチ2の部分を概略的に示している。パッチ2は、例えば、パッチ2の一部を形成する接着層(図示せず)を用いたり、伸縮性のあるバンドや他の適切な機械的拘束手段によって留められたりして、任意の手段により皮膚4に対して保持され得る。パッチは、アノードチャンバ6およびカソードチャンバ7を含み、これらはそれぞれ、直接または透過性膜(図示せず)を介して、皮膚4の表面と接触する導電性液体または他の媒体8を含んでいる。導電性媒体が、使用前に液体として保管される場合、チャンバ6、7は、液体8をパッチ2の外部の供給源から運搬できる入口ポート10を備えていてもよい。液体はチャンバに入ると、液体の導電性媒体として留まるか、必要に応じて、例えばアノードおよび/またはカソードチャンバ内にあらかじめ保管されている増粘剤や架橋剤などの、乾燥または半固体状の適切な剤と反応することによって、反応し粘性のゲル状の媒体を形成してもよい。この方法は、液体がストレージのセンサ面と接触することを防ぐことによって、センサの安定性を強化する。例えば酵素ベースのセンサの場合、酵素は、長期間にわたって液体と接触すると劣化しやすい。

30

【0013】

それぞれのチャンバ6、7は、一対の作用電極、すなわち、アノード14およびカソード15を含み、これらはそれぞれ、液体8に浸される。装置がリバースイオントフォーレシスを実施するために動作する間、作用電極14、15は、パッチ2内の超小型電子回路16によって制御され、被検者の皮膚4からカソード15へ向かうイオンのフロー18、および、アノード14から皮膚4内へのイオンの平衡フロー19を誘起する。皮膚4を出るイオンのフロー18は、被検者の間質液からカソードチャンバ7内の液体8へと分析物を送り、ここで分析物は分散し、センサ22、24による検出に対して利用可能となる。センサ22は、反応速度、よって液体8中の標的分析物の濃度を示す、電極22から測定可能な電流を生成するために、液体中の標的分析物、例えばグルコースと電気化学的に反応する塗膜を備えるセンサ電極であってもよい。同様の方法で異なる分析物濃度を測定するために、同様のセンサ電極24が用いられてもよい。センサ電極22、24はそれぞれ、電気回路を閉じるために、液体8と接触する対応する対電極(図示せず)を要し得る。

40

50

対電極は、専用の電極であってもよいし、当該技術において公知の作用電極 14、15 の 1 つであってもよい。試験種および分析物を検出および測定するためのセンサは、当該技術の現状において広く確立されている適切な代替手段に置換されてもよく、これは蛍光センサ、イオン選択電極タイプのセンサ、DNA / RNA に基づくセンサ、および抗体に基づくセンサを含んでいる。

#### 【 0 0 1 4 】

パッチ 2 の目的は、被検者の間質液中の、標的分析物の濃度測定を提供することである。パッチ 2 は、所定の期間リバースイオントフォレーシスを実施するように作動される。リバースイオントフォレーシスの間、皮膚 4 からの分析物の抜き取り速度は、主として、皮膚を流れる電流の強さ、および皮膚内の分析物濃度によって決定される。所定のデザインのパッチでは、電流の強さは一定であるはずなので、動作期間の最後で、チャンバに累積される分析物の量は、被検者の間質液中の分析物濃度を正確に反映したものであるはずである。

10

#### 【 0 0 1 5 】

次に、被検者のグルコースの血中レベルを監視するために、本発明による装置を作動させる好ましい方法を記載する。センサ電極 22 の 1 つは、試料チャンバ 7 内に存在するグルコースを酸化させることができ、その表面上に固定される酵素である、グルコースオキシダーゼを有し、これは適切なメディエーターの存在下で電子の生成をもたらす。電子は、センサ電極 22 によって収集され小さな電流を生じ、これはチャンバ 7 のグルコース分子の濃度を測定するために、回路 16 によって検出され得る。

20

#### 【 0 0 1 6 】

初期段階において、チャンバ 7 内の流体試料は、試料中の濃度が確実に測定されるのに充分な量のグルコースを提供されている。濃度が低い場合、生じる電流は、回路中の電気的バックグラウンドノイズから区別することが困難となるおそれがある。また、センサは、非常に高い感度、すなわち、ナノアンペアやマイクロモル以下のグルコース濃度にまで至る分解能を備えて製造され得るが、定量化の限度（センサが線形に機能し始める点）は、より高く、すなわちおよそ 5 ~ 10 マイクロモルであることがわかっている。チャンバを準備するために用いられるグルコースの初期量は、少なくとも、これらの問題を克服するのに充分なチャンバ内の閾値濃度を生じるように選択されるべきである。グルコースの初期量は、充分に長い期間、リバースイオントフォレーシス処理を作動させることによって被検者から供給され得るが、任意には製造時に、独立した供給源からチャンバ内へと導入されることが好ましい。また、グルコースが微生物の栄養として作用すると仮定すると、グルコースを電解液に導入するかわりに、乾燥フィルム、粉末、粒状、または半固体状など、センサの安定性に影響しない形状で、センサチャンバ内にグルコースを取り込ませることが好ましい場合がある。これは、パッチおよび装置の使用直前にセンサチャンバへと送られる液体電解質内で分解および分散する。チャンバ 7 のグルコース濃度の初期測定は、その後行われる。

30

#### 【 0 0 1 7 】

次に、装置の作用電極 14、15 は、被検者から測定可能なグルコース量を抽出し、それを試料チャンバ 7 に運搬するのに必要な期間、リバースイオントフォレーシスを実行するため作動される。確実な測定のための閾値レベルは、試料の初期準備によってすでに達成されており、抽出されるグルコースの量は、確実な測定のための閾値レベルに到達しないなくてもよいので、これは先行技術における期間よりも短い期間となり得る。抽出される量は、以下に記載するように、試料中の濃度差が検出されることを可能にするのに充分であればよい。抽出期間は、2 ~ 15 分の範囲であり得る。

40

#### 【 0 0 1 8 】

抽出期間の直後に、センサ電極 22 は、試料チャンバ 7 内のグルコース濃度の「点 (point)」での測定を行うために作動される。電極の動作は、グルコースのグルコン酸への酸化を伴うので、チャンバ内の測定可能なグルコース濃度を低減させる。先行技術においては、チャンバ内の全てのグルコースを測定し、ゆえに消耗することが目的であったが、

50

本発明では、グルコース濃度が連続する動作間隔にわたって蓄積されるように、このような消耗を最小限にすることが望まれる。ゆえに測定ステップは、例えば1分または2分など、正確な濃度値を決定するのに充分であるように、可能な限り短時間で実行されるべきである。一例において、120秒の間に10の読み取りが行われ、その特定の時点に対する電流読み取り値を提供するために、安定した領域にわたって最大電流が平均化される。

#### 【0019】

典型的にはその後、さらなる抽出サイクルの前に遅延が生じ、その後、該当する被検者にとって必要な測定頻度に応じて測定が実行される。

#### 【0020】

本発明による装置を作動させる方法は、試料チャンバ内のグルコース濃度の全てを消耗することではなく、それゆえグルコースレベルは経時に蓄積され、累積のグルコースプロファイルが図2に示すように記録される。Dev001とラベル付けされるプロットは、10 10 mMグルコース溶液に浸されるブタの皮膚を用いた、5時間という期間にわたるグルコースの累積抽出から測定される電流信号を示す。皮膚は、 $0.3 \text{ mA cm}^{-2}$ の電流密度で5分間リバースイオントフォレーシスに付され、センサはその後2分間スイッチをオンにされ、読み取りはその期間、定期的に行われた。プロットされた値を導き出すために、安定した平坦領域からのセンサ読み取りは平均化された。この後、サイクルが繰り返されるまでに8分の休止期間が続き、この場合、合計期間は5時間になる。Dev004とラベル付けされるプロットは、緩衝液のみに浸されるブタの皮膚の対照試料を表し、これも同様の方法でイオントフォレーシスに付された。20

#### 【0021】

図2のプロットに現れる、観察される電流の初期の減少は、センサの浸潤に関連する。グルコースのプロットにおいて観察される漸次的な減少は、この一連の実験におけるリバースイオントフォレーシスに用いられる作用電極の消耗によるものである。

#### 【0022】

全ての測定点のグルコースの読み取りは、図3に示すように、2つの連続する点での読み取り間の差から導き出される。グラフは、最初の4時間の間時間に対してプロットされる、図2の各グルコース読み取り値と、その前のものとの間の差を示す。グルコース濃度の累積的な蓄積は、センサの読み取り値間の差異を認識する能力には影響せず、皮膚のグルコースレベルが異なる場合、連続する濃度測定値の間には認識可能な差があることがわかった。センサは、数百ナノアンペアの電流を測定しているが、ナノアンペア（さらにはピコアンペア）レベルにまで至る分解能を保持する。30

#### 【0023】

図3を参照すると、初期の遅延段階 (initial lag phase) は、皮膚が平衡な間に観察され、これはウォームアップ段階とも呼ばれる。この後、結果は、連続する間隔の間導き出されるグルコースレベルの安定化を明確に示し、連続する点での濃度は、リバースイオントフォレーシスの間皮膚に印加される所定の定電流に対して、実質的に一定である。実験は、毛細血管フローを全く備えない実験環境において、全層 (2 ~ 3 mm) のブタの皮膚を用いて実行され、グルコースは、皮膚の下側が接触して配置されるリザバーから皮膚の全層を通って抜き取られた。生存するヒトの被検者において、間質液は皮膚から0.5 ~ 1 mm内に存在するので、ウォームアップ段階は、実質的により短いことが予測される。40

#### 【0024】

本発明にしたがって作製されたパッチにおいて、イオントフォレーシステップの頻度または継続時間は、この段階をさらに短くするために、ウォームアップ段階の間に増加され得る。検出アルゴリズムは、検出される分析物レベルの実質的な安定化に基づき、ウォームアップ段階の終了を認識するようにプログラムされ得る。同様に、パッチの動作初期において、試料中の分析物濃度を測定するステップは、センサの適切な湿潤を確実にし、適切な読み取りを提供するために、続けざまに何度も（例えば、15回）繰り返され得る。

10

20

30

40

50

## 【0025】

アルゴリズムは、各間隔における試料中の濃度の連続する測定間の差から、被検者の血中グルコースレベルを判定するために用いられる。アルゴリズムは、リバースイオントフォレーシス処理の長さに関してだけでなく、一般にはヒトの被検者、または好ましくは、特定の対象被検者からグルコースを抽出する処理のあらかじめ決められた有効性についても較正されなければならない。例えば、アルゴリズムは、試料中のグルコース濃度の、2つの連続する測定間の差を、被検者の指を穿刺した血液試料におけるグルコース濃度の独立した測定値に対して（または、パッチによる測定と同時に行われるこのような2つの指を穿刺した試料の平均濃度に対して）比較することによって較正され得る。

## 【0026】

10

被検者の発汗により抽出速度が急激に上昇する場合があるが、これは実際の血糖レベルの特徴ではないので、アルゴリズムは、このような誤ったデータを検出および除外可能にされ得る。これは、血糖レベルの上昇速度が閾値速度「B」よりも速い場合の読み取り値を除外するソフトウェアを伴い、Bは、所定量の液体飲料中の糖分を摂取した（食物摂取を模倣するため）後の、平均的な健康および／または糖尿病の個体群にわたる、血糖レベルの上昇の最大速度である。

## 【0027】

アルゴリズムは、センサの動作中に消耗される少量のグルコースに対する、いくらかの補償も含み得るが、本発明によれば、この量は非常に少ないことが好ましい。いくつかの状況下においては、試料中に存在する酵素が分析物と反応し続けるので、測定ステップの間、分析物の消耗が継続し得る。これは、読み取り間の期間が長くなるとより顕著になる。1つの解決策は、アルゴリズムが、2つの読み取り間の感知領域に存在する分析物のいくらかのさらなる消耗に応じた、（実験／臨床研究の間に）決定される定数に基づき、読み取りにおける差から値を差し引くことを可能にするさらなる「補正」因子を含むことである。これは、2つの読み取り間の時間間隔に大きく依存し、時間間隔が数分のみである場合、補正因子／定数が用いられることを要求する分析物の顕著な消耗は観察されない一方で、時間間隔が例えば5分を超える場合、分析物が消耗する範囲は比例的に高くなる。読み取り間の長い遅延期間を考慮に入れる別の方法は、遅延の最後の所定の時点で、「基礎となる」読み取りを行い、次にイオントフォレーシスを行い、その後イオントフォレーシステップの直前および直後で行われる2つの読み取り間の差から、分析物レベルの判定の基礎を作ることである。

20

## 【0028】

好ましい分析物の抽出方法として、リバースイオントフォレーシスを記載してきたが、本発明のさらなる実施形態において、抽出処理は、血液試料または間質液のいずれかを抽出するためにマイクロニードルを用いて実施されてもよく、リバースイオントフォレーシスを組み込むことによる抽出の強化は、備えていても備えていなくてもよい。マイクロニードルは、中空、浸透性または固体である。抽出される分析物の量が、リバースイオントフォレーシスのみを用いて抽出される量よりも実質的に多い場合、本明細書に記載する本発明は顕著な実益を有し、これは主として、各読み取り間のこのような大量の分析物全体を消耗するためには、非常に多くの量の酵素などのセンサ材料を要し、これはセンサを非実用的にすることによる。他の種類のセンサの場合、各抽出段階の間の測定における差を考慮すると、より高い分解能が達成される。

30

40

【図1】

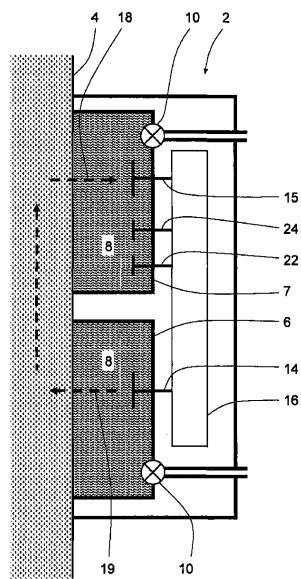
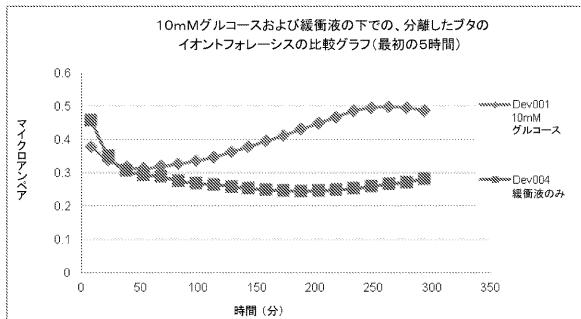
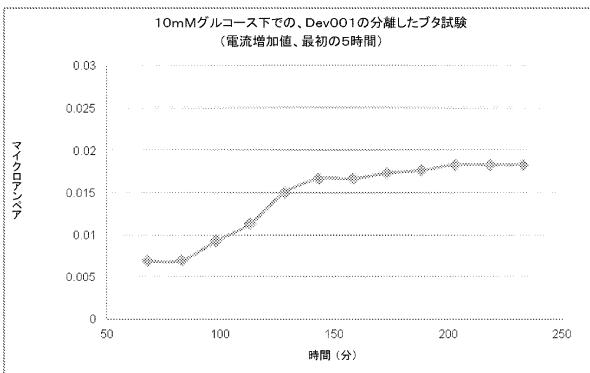


Figure 1

【図2】



【図3】



---

フロントページの続き

合議体

審判長 福島 浩司

審判官 高見 重雄

審判官 渡戸 正義

(56)参考文献 米国特許出願公開第2001/0016682(US, A1)

米国特許出願公開第2003/0175806(US, A1)

国際公開第2012/001365(WO, A1)

特開2009-112736(JP, A)

特開2004-358261(JP, A)

特表2005-520662(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B5/00-5/01, 5/06-5/22