

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年7月30日(30.07.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/111745 A1

- (51) 国際特許分類:
A61J 3/00 (2006.01) B01F 11/00 (2006.01)
A61K 35/14 (2015.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/052049
- (22) 国際出願日: 2015年1月26日(26.01.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-012598 2014年1月27日(27.01.2014) JP
- (71) 出願人: 三菱重工業株式会社 (MITSUBISHI HEAVY INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1088215 東京都港区港南二丁目1番5号 Tokyo (JP). 国立大学法人鹿児島大学 (KAGOSHIMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 Kagoshima (JP). 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 本馬 敦子 (HOMMA, Atsuko); 〒1088215 東京都港区港南二丁目1番5号 三菱重工業株式会社内 Tokyo (JP). 落合 俊昌 (OCHIAI, Toshimasa); 〒1088215 東京都港区港南二丁目1番

番5号 三菱重工業株式会社内 Tokyo (JP). 宮本 篤 (MIYAMOTO, Atsushi); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 国立大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP). 白石 光也 (SHIRAIISHI, Mitsuya); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 国立大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP). 丸山 征郎 (MARUYAMA, Ikuro); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 国立大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP).

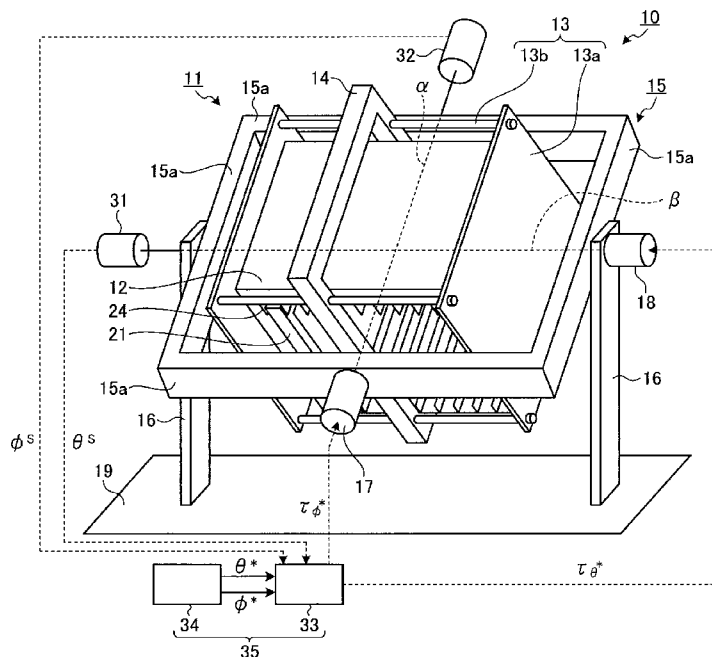
(74) 代理人: 酒井 宏明, 外 (SAKAI, Hiroaki et al.); 〒1000013 東京都千代田区霞が関3丁目8番1号 虎の門三井ビルディング 特許業務法人酒井国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: PLATELET PREPARATION-STORING DEVICE AND PLATELET PREPARATION-STORING METHOD

(54) 発明の名称: 血小板製剤保存装置および血小板製剤の保存方法



(57) Abstract: Provided are a platelet preparation-storing device and a platelet preparation-storing method capable of extending the storage period for platelet preparations. The platelet preparation-storing device (10) comprises a platelet preparation-holding unit (12) that holds platelet preparation storage containers (21) for storing platelet preparations and a three-dimensional clinostat (11) for rotating the platelet preparation-holding unit (12) around two axes. The platelet preparation-storing device (10) is capable of stirring the platelets in the platelet preparations in three dimensions uniformly with a constant load by rotating the platelet preparation-holding unit (12) in two axial directions. Because the platelet preparations can be stored while thereby limiting platelet aggregation, the quality of the platelet preparations can be maintained and the platelet preparation storage period can be extended.

(57) 要約:

[続葉有]



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 補正された請求の範囲及び説明書 (条約第 19 条(1))

血小板製剤の保存期間の延長を図ることができる血小板製剤保存装置および血小板製剤の保存方法を提供する。血小板製剤保存装置 (10) は、血小板製剤を保存する血小板製剤保存容器 (21) を収容する血小板製剤収容部 (12) と、血小板製剤収容部 (12) を 2 軸回転する 3 次元クリノスタット (11) と、を有する。血小板製剤保存装置 (10) は、血小板製剤収容部 (12) を 2 軸方向に回転させることで、血小板製剤中の血小板を 3 次元に一定の荷重で均一に攪拌させることができる。これにより、血小板の凝集を抑制しながら血小板製剤を保存することができるため、血小板製剤の品質を維持することができると共に血小板製剤の保存期間の延長を図ることが可能となる。

明 細 書

発明の名称：血小板製剤保存装置および血小板製剤の保存方法 技術分野

[0001] 本発明は、血小板製剤保存装置および血小板製剤の保存方法に関する。

背景技術

[0002] 血小板の輸血が必要な患者に用いられる輸血用血小板製剤がある。輸血用血小板製剤は、水平振盪した状態で保存しないと、酸素の浸透が不十分となり、血小板の代謝が嫌気性に傾き、pHの低下、または血小板の機能の低下などが生じる。そのため、輸血用血小板製剤は、例えば水平振盪機や水平および回転する振盪機などを用いて保存されている（例えば、特許文献1参照）。また、輸血用血小板製剤は、有効期限が採血後、一般的に4日間と定められている。このように、輸血用血小板製剤の保存条件は、赤血球製剤（採血後21日間、保存温度：2～6℃）や血漿製剤（採血後1年間、保存温度：－20℃以下）などの他の血液製剤と比べて厳密であり、輸血用血小板製剤の有効期限も他の血液製剤と比べても短い。

[0003] また、本出願人は、骨髄間質細胞（BMSCs）あるいは間葉系幹細胞（MSCs）を未分化の状態で増殖培養する装置として、多軸回転によって生成した模擬微小重力環境下で対象の細胞を三次元で回転させ、骨髄間質細胞及び間葉系幹細胞の培養、中枢神経系疾患治療用の移植細胞の製造など細胞培養等を行う、三次元クリノスタットを提案している（例えば、特許文献2参照）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：実開平3－75829号公報

特許文献2：特開2010－246434号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 輸血用血小板製剤を有効利用する観点から、輸血用血小板製剤の更なる保存期間の延長が望ましい。しかし、輸血用血小板製剤を水平振盪条件下で保存しても、輸血用血小板製剤の保存期間が長くなるにつれて血小板の機能の低下などの問題が起こり、臨床的に望ましくない。そのため、血小板の機能を低下させずに輸血用血小板製剤の保存期間の延長を図る技術が求められている。

[0006] 本発明は、上記に鑑みてなされたものであって、血小板製剤の機能低下の抑制を図ることができる血小板製剤保存装置および血小板製剤の保存方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 上述した課題を解決するための本発明は、血小板製剤を保存する血小板製剤保存容器を収容する血小板製剤収容部と、前記血小板製剤収容部を n 軸回転（ n は、2以上の整数であり、好ましくは2以上10以下の整数であり、より好ましくは2以上5以下の整数であり、更に好ましくは2である。）する回転装置と、を有することを特徴とする血小板製剤保存装置である。

[0008] 本発明において、前記回転装置は、前記血小板製剤収容部を保持する保持部と、前記保持部が連結され、前記保持部を保持する第1回転体と、前記第1回転体を前記第1回転軸の回りに回転させる第1駆動部と、前記第1回転体を第1回転軸の回りに回転可能に保持する第2回転体と、前記第2回転体を前記第1回転軸の軸心方向とは異なる方向に軸心方向を有する第2回転軸の回りに回転可能に保持する脚部と、前記第2回転体を前記第2回転軸の回りに回転させる第2駆動部と、を有することが好ましい。

[0009] 本発明において、前記血小板製剤収容部は、前記血小板製剤収容部の内部に複数の前記血小板製剤保存容器を仕切る一对の仕切り部を有することが好ましい。

[0010] 本発明において、前記保持部は、対向する一对の保持板と、前記保持板と前記第1回転体とを連結する複数の連結部とを備え、箱状に形成されていることが好ましい。

[0011] また、本発明は、血小板を含む試料を保存する血小板製剤保存容器を n 軸方向に回転（ n は、2以上の整数）させ、前記血小板の凝集を抑制しながら前記血小板を保存することを特徴とする血小板製剤の保存方法である。

[0012] 本発明において、前記回転装置は、前記血小板製剤収容部を保持する保持部と、前記保持部が連結され、前記保持部を保持する第1回転体と、前記第1回転体を前記第1回転軸の回りに回転させる第1駆動部と、前記第1回転体を第1回転軸の回りに回転可能に保持する第2回転体と、前記第2回転体を前記第1回転軸の軸心方向とは異なる方向に軸心方向を有する第2回転軸の回りに回転可能に保持する脚部と、前記第2回転体を前記第2回転軸の回りに回転させる第2駆動部と、を有することが好ましい。

発明の効果

[0013] 本発明の血小板製剤保存装置を用いれば、血小板製剤の機能低下の抑制を図ることができる。本発明の血小板製剤の保存方法を用いれば、血小板製剤の機能低下の抑制を図ることができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]図1は、本発明の実施形態に係る血小板製剤保存装置の一例を示す図である。

[図2]図2は、血小板製剤保存容器と血小板製剤収容部とを示す図である。

[図3]図3は、血小板製剤保存装置について定義された座標系を示す説明図である。

[図4]図4は、採血直後の多血小板血漿（PRP）と、実施例1および比較例1、2の方法で保存した後のPRPの血小板数を示す図である。

[図5]図5は、採血直後のPRP及び実施例1および比較例1、2の方法で保存した後のPRPの平均血小板容積（MPV）を示す図である。

[図6]図6は、採血直後のPRP及び実施例1および比較例1、2の方法で保存した後のPRPの血小板分布幅（PDW）を示す図である。

[図7]図7は、採血直後のPRP及び実施例1および比較例1、2の方法で保存した後のPRPの血餅退縮率を示す図である。

[図8]図8は、採血直後のPRP及び実施例1および比較例1、2の方法で保存した後のPRPの低浸透圧ショック回復率を示す図である。

[図9]図9は、採血直後のPRP及び実施例1および比較例1、2の方法で保存した後のPRPの血小板凝集反応を示す図である。

[図10]図10は、採血直後のPRP及び実施例2および比較例3の方法で保存した後のPRPの血小板数を示す図である。

[図11]図11は、採血直後のPRP及び実施例2および比較例3の方法で保存した後のPRPのMPVを示す図である。

[図12]図12は、採血直後のPRP及び実施例2および比較例3の方法で保存した後のPRPのPDWを示す図である。

[図13]図13は、採血直後のPRP及び実施例2および比較例3の方法で保存した後のPRPの血小板凝集反応を示す図である。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明に係る血小板製剤保存装置及び血小板製剤の保存方法を実施するための形態（以下、実施形態という）を図面に基づいて詳細に説明する。なお、下記の実施形態により本発明が限定されるものではない。また、下記実施形態における構成要素には、当業者が容易に想定できるもの、実質的に同一のもの、いわゆる均等の範囲のものが含まれる。さらに、下記実施形態で開示した構成要素は適宜組み合わせることが可能である。

[0016] [実施の形態]

<血小板製剤保存装置>

本発明の実施形態に係る血小板製剤保存装置について説明する。図1は、本発明の実施形態に係る血小板製剤保存装置の一例を示す図である。図2は、血小板製剤保存容器と血小板製剤収容部とを示す図である。

[0017] 血小板製剤保存装置10は、3次元クリノスタット（回転装置）11と、血小板製剤収容部12とを備える。なお、本実施形態では、血小板製剤は、人間、ウサギなどの動物の血小板が用いられる。

[0018] 3次元クリノスタット11は、保持部13、内側フレーム（第1回転体）

14、外側フレーム（第2回転体）15、脚部16、第1モータ（第1駆動部）17および第2モータ（第2駆動部）18を備える。

[0019] 保持部13は、血小板製剤収容部12を保持している。保持部13は、対向する一对の保持板13aと、複数の連結部13bとを備え、箱状に形成されている。一对の保持板13aは、それぞれ平板であり、内側フレーム14を間に挟んだ位置に向かい合って配置されている。つまり、2枚の保持板13aは、面積が最も大きい面（正面）が向かい合う向きで、平行に配置されている。連結部13bは、一端が内側フレーム14に連結され、他端が保持板13aのいずれか一方に連結されている。連結部13bは、保持板13aの四隅のうちのいずれか一箇所に連結されている。本実施形態では、連結部13bは、保持板13aとネジで固定されている。保持板13aは、四隅のそれぞれが連結部13bと連結している。保持板13aは、連結部13bによって内側フレーム14に対して固定される。保持部13は、2枚の保持板13aを複数の連結部13bによって内側フレーム14に固定する。また、保持部13は、2枚の保持板13aで囲まれた空間に血小板製剤収容部12が配置されている。保持部13は、一对の保持板13aで血小板製剤収容部12を挟むことで、一对の保持板13aの間に血小板製剤収容部12を固定する。なお、本実施形態では、保持部13が血小板製剤保存容器12をネジ止めによって支持、固定しているが、保持部13が血小板製剤保存容器12を支持、固定する機構は特に限定されない。ネジ止め以外の方法によって固定してもよい。また、対向する一对の保持板13a同士の距離は、連結部13bの長さを調整することで任意の長さに調整できる。このため、保持部13は、保持部13で挟まれる血小板製剤保存容器12の長さ等に応じて適宜任意の長さに調整することができる。

[0020] 内側フレーム14は、四角形状の枠体である。内側フレーム14は、保持部13を介して血小板製剤収容部12を保持している。内側フレーム14は、第1回転軸 α の回りに回転する。本実施形態においては、第1回転軸 α は、第1モータ17の回転軸を通る軸である。内側フレーム14の回転方向は、

時計回りと反時計回りとのもどちらでもよい。

[0021] 外側フレーム 15 は、4つの辺部 15 a で構成された四角形状の枠体であり、枠体の内部に保持部 13 及び内側フレーム 14 が配置されている。外側フレーム 15 は、4つの辺部 15 a のうち、対向する一对の辺部 15 a が、内側フレーム 14 が第 1 回転軸 α の回りに回転できるように保持している。外側フレーム 15 は、4つの辺部 15 a のうち、対向する他の一对の辺部 15 a が、外側フレーム 15 が第 2 回転軸 β の回りに回転できるように脚部 16 に保持されている。なお、第 2 回転軸 β は、第 1 回転軸 α と直交する方向の軸である。外側フレーム 15 の回転方向は、時計回りと反時計回りとのもどちらでもよい。

[0022] 脚部 16 は、外側フレーム 15 が第 2 回転軸 β の回りに回転できるように保持している。脚部 16 は、架台 19 に対して固定されている。第 1 モータ 17 は、内側フレーム 14 を第 1 回転軸 α の回りに回転させる。

[0023] 第 1 モータ 17 は、一对の辺部 15 a のうち一方の辺部 15 a の外側に設けられている。第 1 モータ 17 は、ギア、ベルトなどの動力伝達機構を介して、内側フレーム 14 を第 1 回転軸 α の回りに回転する。

[0024] 第 2 モータ 18 は、一对の脚部 16 のうち一方の脚部 16 に設けられている。第 2 モータ 18 は、ギア、ベルトなどの動力伝達機構を介して、第 2 回転軸 β の回りに外側フレーム 15 を回転する。

[0025] 本実施形態では、3次元クリノスタット 11 は、第 1 回転軸 α と第 2 回転軸 β とが互いにほぼ直交するようにしている。内側フレーム 14、外側フレーム 15 および脚部 16 は、直交する第 1 回転軸 α と第 2 回転軸 β とを組み合わせることで任意の方向に傾斜できるジンバル機構を構成している。なお、第 1 回転軸 α と第 2 回転軸 β とは直交するように設けられることに限定されるものではなく、第 1 回転軸 α と第 2 回転軸 β とが所定の角度を有するように設けられてもよい。

[0026] 次に、図 2 を用いて、血小板製剤収容部 12 について説明する。血小板製剤収容部 12 は、血小板製剤保存容器 21 を複数収容可能な容器である。こ

ここで、血小板製剤保存容器 2 1 は、血小板製剤を保存する容器であり、血小板製剤を封入する試料封入部 2 3 を備えている。血小板製剤保存容器 2 1 は、試料封入部 2 3 に血小板製剤保存容器 2 1 から取り外し可能な蓋 2 6 を備えている。血小板製剤保存容器 2 1 は、試料封入部 2 3 に血小板製剤が封入された後、蓋 2 6 で試料封入部 2 3 を閉じられる。血小板製剤保存容器 2 1 は、試料封入部 2 3 に血小板製剤が封入されることで、内部に血小板製剤を保存する。試料封入部 2 3 に血小板製剤を封入する方法は、試料封入部 2 3 に取り外し可能な蓋 2 6 を設ける方法に限定されるものではなく、試料封入部 2 3 に開閉式の蓋を設けて、試料封入部 2 3 に血小板製剤を封入するようにしてもよい。

[0027] 血小板製剤収容部 1 2 は、血小板製剤収容部 1 2 の内部に仕切り部 2 4 を複数備えている。仕切り部 2 4 は、血小板製剤保存容器 2 1 の幅に対応した間隔で形成されている。血小板製剤収容部 1 2 は、仕切り部 2 4 と仕切り部 2 4 との間に血小板製剤保存容器 2 1 を挿入することで、内部に血小板製剤保存容器 2 1 を保持することができる。また、血小板製剤収容部 1 2 は、複数の血小板製剤保存容器 2 1 を仕切り部 2 4 で仕切って収容しているため、血小板製剤収容部 1 2 内での血小板製剤保存容器 2 1 の位置を固定でき、かつ、血小板製剤保存容器 2 1 を容易に着脱できる。血小板製剤収容部 1 2 は、第 1 回転軸 α と第 2 回転軸 β との交点の近傍にある。血小板製剤収容部 1 2 は、保持部 1 3 で保持されているため、内側フレーム 1 4 と一体になって回転する。

[0028] 3次元クリノスタット 1 1 は、第 1 モータ 1 7 により内側フレーム 1 4 を第 1 回転軸 α に回転させ、第 1 モータ 1 7 により外側フレーム 1 5 を第 2 回転軸 β の回りに回転させ、血小板製剤収容部 1 2 を 2 軸回転する。3次元クリノスタット 1 1 は、第 1 回転軸 α と第 2 回転軸 β とを組み合わせ、血小板製剤保存容器 2 1 を 3 次元で回転させることで、疑似無重力状態を生成する。なお、疑似無重力状態とは、互いに直行する 2 軸の回転速度を制御することで中央の資料設置位置における重力の時間的平均が $1 \times 10^{-3}G$ 程度の微

小重力（無重力）状態となることをいう。３次元クリノスタット１１は、血小板製剤を擬似無重力状態に置くことにより、血小板製剤の品質を維持することができ、かつ、血小板製剤の保存期間を長くすることができる。ここで、本発明者らは、３次元クリノスタット１１で血小板製剤収容部１２を２軸回転させることで、血小板製剤中の血小板に働く重力の方向が分散されるため、血小板製剤中の血小板を３次元に一定の荷重で均一に攪拌させることができる。このため、３次元クリノスタット１１は、一般に利用されている水平振盪機を用いて血小板製剤を水平に振盪させる場合に比べて血小板に与えるストレスを軽減させることができると思慮する。これにより、３次元クリノスタット１１は、血小板凝集作用の機能低下を抑制し、血小板製剤を保存することができるため、血小板製剤の品質を維持することができると共に血小板製剤の保存期間の延長を図ることができるものと思慮する。

[0029] 血小板製剤の品質として、例えば、血小板製剤中の血小板数、平均血小板容積（mean platelet volume：MPV）、血小板分布幅（platelet distribution width：PDW）、血餅退縮率、低浸透圧ショック回復率および血小板凝集反応などが挙げられる。血小板数の増減は、血小板の損傷の指標として用いられる。MPVおよびPDWは、血小板の形態の変化を示す指標となる。血小板数、MPVおよびPDWは、例えば、従来より公知の自動血球計数装置を用いて測定される。血餅退縮率は、血小板の機能の指標となる。血餅退縮率は、血小板製剤にトロンビン溶液を所定量加え、所定時間経過した後測定することで求められる。低浸透圧ショック回復率は、血小板製剤に蒸留水を添加して血小板の形態の変化と、所定時間経過後の回復状態を、濁度の変化として測定することで求められる。血小板凝集反応は、血小板製剤に所定濃度（例えば $10\mu\text{M}$ ）のアデノシン二リン酸（ADP）を添加して凝集反応を比濁法により測定することで求められる。

[0030] また、本実施形態では、３次元クリノスタット１１は、血小板製剤保存容器１２を２軸回転しているが、これに限定されるものではなく、血小板製剤保存容器１２を更に複数の回転軸（例えば、 n 軸回転： n は、２以上の整数

であり、好ましくは2以上10以下の整数であり、より好ましくは2以上5以下の整数であり、更に好ましくは2である。) の回りに回転するようにしてもよい。この場合でも、2軸回転の場合と同様に、血小板製剤保存容器12の回転により血小板製剤中の血小板に働く重力の方向が分散され、各血小板が3次元に一定の荷重で均一に攪拌させることができる。

[0031] (3次元クリノスタット11の回転の制御)

次に、血小板製剤保存装置10が3次元クリノスタット11の回転を制御して擬似無重力状態を生成する場合の一例について説明する。図3は、血小板製剤保存装置10で定義された座標系を示す説明図である。なお、図3では、第1回転軸 α および第2回転軸 β が X_0 軸及び Y_0 軸に対応する。本実施形態では、架台19に対して固定された不動の基準座標系 $\{P_0, X_0, Y_0, Z_0\}$ が定義される。また、外側フレーム15に対して固定された座標系 $\{P_1, X_1, Y_1, Z_1\}$ が定義され、内側フレーム14に対して固定された座標系 $\{P_2, X_2, Y_2, Z_2\}$ が定義される。なお、各座標系の原点は一致し、 $P_0 = P_1 = P_2$ である。 X_0 軸及び Y_0 軸は水平方向を向き、 Z_0 軸は鉛直下向きである。

[0032] また、血小板製剤保存装置10は、回転角度検出器31と、回転角度検出器32と、モータ制御部(モータコントローラ)33及び軌道生成部34を有する制御装置35とを備えている。回転角度検出器31は、外側フレーム15の架台19に対する Y_0 軸まわりの回転角度 θ を検出し、検出回転角度 θ^s としてモータ制御部33に出力する。回転角度検出器32は、内側フレーム14の外側フレーム15に対する X_1 軸まわりの回転角度 ϕ を検出し、検出回転角度 ϕ^s としてモータ制御部33に出力する。軌道生成部34は、回転角度指令 θ^* 及び回転角度指令 ϕ^* をモータ制御部33に出力する。モータ制御部33は、検出回転角度 θ^s を回転角度指令 θ^* に一致させるようにトルク指令 τ_{θ}^* をモータコントローラ33に出力し、検出回転角度 ϕ^s を回転角度指令 ϕ^* に一致させるようにトルク指令 τ_{ϕ}^* をモータコントローラ34に出力する。モータコントローラ33は、トルク指令 τ_{θ}^* に従って外側フレーム15を Y_0

軸まわりに回転させる。モータコントローラ 34 は、トルク指令 τ_{ϕ}^* に従って内側フレーム 14 を X_1 軸まわりに回転させる。

[0033] ここで、 P_0 、 X_0 、 Y_0 、 Z_0 は、式 (数 1) :

[数1]

$$\begin{aligned} P_0 &= (0 \ 0 \ 0)^T \\ X_0 &= (1 \ 0 \ 0)^T \\ Y_0 &= (0 \ 1 \ 0)^T \\ Z_0 &= (0 \ 0 \ 1)^T \end{aligned}$$

で表される。ここで、上付き文字「T」は、「転置」を意味している。

[0034] 外側フレーム 15 が Y_0 軸まわりに回転角度 θ だけ回転したときの座標系 $\{X_1, Y_1, Z_1\}$ は式 (数 2) :

[数2]

$$(X_1, Y_1, Z_1) = (X_0, Y_0, Z_0) R_Y$$

で表される。

[0035] 内側フレーム 14 が X_1 軸まわりに回転角度 ϕ だけ回転したときの座標系 $\{X_2, Y_2, Z_2\}$ は式 (数 3) :

[数3]

$$(X_2, Y_2, Z_2) = (X_1, Y_1, Z_1) R_X$$

で表される。

[0036] ここで、 R_Y は、 Y_0 軸まわりの回転を表す座標変換行列であり、式 (数 4) :

[数4]

$$R_Y = \begin{pmatrix} \cos \theta & 0 & \sin \theta \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \theta & 0 & \cos \theta \end{pmatrix}$$

で表される。また、 R_X は、 X_1 軸まわりの回転を表す座標変換行列であり、式 (数 5) :

[数5]

$$R_X = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \phi & -\sin \phi \\ 0 & \sin \phi & \cos \phi \end{pmatrix}$$

で表される。

[0037] 上式より、内側フレーム 1 4 に対して固定された座標系は、式（数 6）：

[数6]

$$\begin{aligned} X_2 &= (\cos \theta \quad 0 \quad -\sin \theta)^T \\ Y_2 &= (\sin \theta \sin \phi \quad \cos \phi \quad \cos \theta \sin \phi)^T \\ Z_2 &= (\sin \theta \cos \phi \quad -\sin \phi \quad \cos \theta \cos \phi)^T \end{aligned}$$

で表される。

[0038] 外側フレーム 1 5 の角速度ベクトルを ω_1 、内側フレーム 1 4 の角速度ベクトルを ω_2 とすると、式（数 7）：

[数7]

$$\begin{aligned} \omega_1 &= \dot{\theta}_1 Y_1 \\ \omega_2 &= \omega_1 + \dot{\theta}_2 X_2 \end{aligned}$$

及び式（数 8）：

[数8]

$$\begin{aligned} \omega_1 \cdot X_1 &= 0 \\ \omega_1 \cdot Y_1 &= \dot{\theta}_1 \\ \omega_1 \cdot Z_1 &= 0 \\ \omega_2 \cdot X_2 &= \dot{\phi} \\ \omega_2 \cdot Y_2 &= \dot{\theta} \cos \phi \\ \omega_2 \cdot Z_2 &= -\dot{\theta} \sin \phi \end{aligned}$$

が成立する。

[0039] したがって、内側フレーム 1 4 の角加速度ベクトル α_2 は、式（数 9）：

[数9]

$$\alpha_2 = \ddot{\theta}_1 Y_1 + \dot{\theta}_1 (\omega_1 \times Y_1) + \ddot{\theta}_2 X_2 + \dot{\theta}_2 (\omega_2 \times X_2)$$

で表される。

[0040] ゆえに、試料が固定される内側フレーム 14 の角加速度 α_2 の大きさは、式 (数 10) :

[数10]

$$|\alpha_2|^2 = \ddot{\theta}^2 + \ddot{\phi}^2 + \dot{\theta}^2 \dot{\phi}^2$$

で表される。

[0041] 軌道生成部 34 は、 $\theta(t)$ 及び $\phi(t)$ をそれぞれ示す回転角度指令 θ^* 及び回転角度指令 ϕ^* をモータ制御部 33 に対して出力する。 $\theta(t)$ 及び $\phi(t)$ は、時間 t 、所定の周期 T 、所定の係数 b_1 、 b_{2k+1} 、所定の正の整数 k 、 M 、 N に対して式 (数 11) :

[数11]

$$\begin{aligned} \theta(t) &= \sin^{-1} \left[b_1 \sin \frac{2\pi M}{T} t + b_{2k+1} \sin \frac{2\pi M(2k+1)}{T} t \right] \\ \phi(t) &= \frac{2\pi N}{T} t \end{aligned}$$

で表される。

ここで、 M 、 N は、任意の正の整数 m に対して式 (数 12) :

[数12]

$$mM \neq N$$

を満たす。また、 b_1 及び b_{2k+1} は、式 (数 13) :

[数13]

$$\begin{cases} \frac{b_1^2}{2} + \frac{b_{2k+1}^2}{2} = \frac{1}{3} \\ b_1 + (-1)^k \cdot b_{2k+1} = 1 \end{cases}$$

の解である。

[0042] 血小板製剤保存装置 10 の制御が式 (数 11) に基づいて行われる場合は、試料に作用する重力ベクトルの時間平均がゼロになり、試料に作用する重力の影響が互いに直交する 3 軸に均等に分散され、擬似無重力状態が生成される。

[0043] 式 (数 11) においては、 X_1 軸まわりの回転角加速度 $d^2\phi/dt^2$ がゼロであるから、式 (数 10) から明らかなように、内側フレーム 14 の角加速度 α_2 の大きさが小さくなる。

[0044] また、式 (数 11) により規定される軌道は、解析的な式で表現されているため、M や N のようなパラメータを変更したときに軌道がどのようなようになるかの予想が容易である。

[0045] さらに、式 (数 11) により規定される軌道は、周期性を有しているから、擬似無重力状態で実験をする場合における血小板製剤保存装置 10 の運転条件の設定が容易になる。例えば、実験者は、実験時間が周期 T の正の整数倍となるように周期 T を決定し、周期 T の間に Y_0 軸まわりの回転と X_1 軸まわりの回転とをそれぞれ何回転させるかによってパラメータ M 及び N を決定すればよい。

[0046] さらに、式 (数 11) により規定される軌道においては、任意の時間 t における無限階の微分関数も連続となるため、 Y_0 軸まわり及び X_1 軸まわりの回転角度、回転角速度、回転角加速度が急激に変化することが防がれる。したがって、血小板製剤保存装置 10 を運転したときに振動が発生することが防がれる。

[0047] 以下、式 (数 11) ~ 式 (数 13) の導出について説明する。

[0048] 座標系 $\{P_2, X_2, Y_2, Z_2\}$ の 3 軸における重力加速度の成分 g_x 、 g_y 、 g_z が時間的に相殺されてゼロになるためには、 $(n-1)T \leq t \leq nT$ ($n=1, 2, \dots$) で表された周期 T の各区間において式 (数 14) :

[数14]

$$\int_{(n-1)T}^{nT} g_x dt = \int_{(n-1)T}^{nT} g_y dt = \int_{(n-1)T}^{nT} g_z dt = 0$$

が成立すればよい。

[0049] また、試料に作用する重力の影響が互いに直交する 3 軸に均等に分散されるためには、式（数 1 5）：

[数15]

$$\int_{(n-1)T}^{nT} g_X^2 dt = \int_{(n-1)T}^{nT} g_Y^2 dt = \int_{(n-1)T}^{nT} g_Z^2 dt$$

が成立すればよい。

[0050] ここで、重力加速度の成分 g_X 、 g_Y 、 g_Z は、式（数 1 6）：

[数16]

$$\begin{aligned} g_X &= g(X_2 \cdot Z_0) = -g \sin \theta \\ g_Y &= g(Y_2 \cdot Z_0) = g \cos \theta \sin \phi \\ g_Z &= g(Z_2 \cdot Z_0) = g \cos \theta \cos \phi \end{aligned}$$

で表される。したがって、式（数 1 4）で与えられた重力が時間的に相殺される条件は、式（数 1 7）～式（数 1 9）：

[数17]

$$\int_{(n-1)T}^{nT} \sin \theta dt = 0$$

[数18]

$$\int_{(n-1)T}^{nT} \cos \theta \sin \phi dt = 0$$

[数19]

$$\int_{(n-1)T}^{nT} \cos \theta \cos \phi dt = 0$$

で表される。また、式（数 1 5）で与えられた重力の均等分散の条件は、式（数 2 0）：

[数20]

$$\int_{(n-1)T}^{nT} \sin^2 \theta dt = \int_{(n-1)T}^{nT} \cos^2 \theta \sin^2 \phi dt = \int_{(n-1)T}^{nT} \cos^2 \theta \cos^2 \phi dt$$

で表される。

[0051] 式(数20)において、各被積分項の和が1であるから、重力の均等分散の条件は式(数21)～式(数23)：

[数21]

$$\frac{1}{T} \int_{(n-1)T}^{nT} \sin^2 \theta dt = \frac{1}{3}$$

[数22]

$$\frac{1}{T} \int_{(n-1)T}^{nT} \cos^2 \theta \sin^2 \phi dt = \frac{1}{3}$$

[数23]

$$\frac{1}{T} \int_{(n-1)T}^{nT} \cos^2 \theta \cos^2 \phi dt = \frac{1}{3}$$

で表される。

[0052] 式(数17)～式(数19)及び式(数21)～式(数23)を満たす軌道を周期関数として求めるため、周期Tの間の Y_0 軸及び X_1 軸まわりの回転数をそれぞれM回転及びN回転とする。このとき、周期ごとの境界条件は、式(数24)：

[数24]

$$\begin{aligned} \theta((n-1)T) &= 0, \theta(nT) = 2\pi M \\ \phi((n-1)T) &= 0, \phi(nT) = 2\pi N \end{aligned}$$

で表される。

[0053] ここで、 Y_0 軸まわり又は X_1 軸まわりの回転角速度が一定のときは、それぞれの軸まわりの角加速度がゼロとなるから、式(数10)で表される角加速度 α_2 の大きさを小さくすることができる。

[0054] そこで、式(数25)：

[数25]

$$\theta(t) = \frac{2\pi M}{T} t$$

に示すように Y_0 軸まわりの回転角速度を一定とした場合に、式（数 1 7）～式（数 1 9）及び式（数 2 1）～式（数 2 3）の条件を満たすかどうか検討する。

[0055] この場合、式（数 1 7）は満たすが、式（数 2 1）の左辺を計算すると、式（数 2 6）：

[数26]

$$\frac{1}{T} \int_{(n-1)T}^{nT} \sin^2 \frac{2\pi Mt}{T} dt = \frac{1}{2}$$

に示されるように式（数 2 1）を満たさない。

[0056] つぎに、式（数 2 7）：

[数27]

$$\phi(t) = \frac{2\pi N}{T} t$$

に示されるように X_1 軸まわりの回転角速度を一定とした場合に、式（数 1 7）～式（数 1 9）及び式（数 2 1）～式（数 2 3）の条件を満たすかどうかを検討する。

[0057] 式（数 2 7）で表された $\phi(t)$ を式（数 2 2）に代入すると式（数 2 8）：

[数28]

$$\begin{aligned} \frac{1}{T} \int_{(n-1)T}^{nT} \cos^2 \theta \cdot \sin^2 \phi dt &= \frac{1}{T} \int_{(n-1)T}^{nT} \cos^2 \theta \cdot \sin^2 \frac{2\pi Nt}{T} dt \\ &= \frac{1}{T} \int_{(n-1)T}^{nT} (1 - \sin^2 \theta) \cdot \frac{1}{2} \left(1 - \cos \frac{4\pi Nt}{T} \right) dt \\ &= \frac{1}{2T} \int_{(n-1)T}^{nT} 1 \cdot dt - \frac{1}{2T} \int_{(n-1)T}^{nT} \sin^2 \theta dt - \frac{1}{2T} \int_{(n-1)T}^{nT} \cos \frac{4\pi Nt}{T} dt \\ &\quad + \frac{1}{2T} \int_{(n-1)T}^{nT} \sin^2 \theta \cdot \cos \frac{4\pi Nt}{T} dt \end{aligned}$$

が得られる。

[0058] ここで、式（数 2 8）の右辺第 1 項と第 3 項の和は式（数 2 9）：

[数29]

$$\frac{1}{2T} \int_{nT}^{(n+1)T} 1 dt - \frac{1}{2T} \int_{nT}^{(n+1)T} \cos \frac{4\pi Nt}{T} dt = \frac{1}{2}$$

のように計算される。

[0059] 式（数28）の右辺第4項に含まれる $\sin^2 \theta$ は偶関数である。そして、外側フレーム15が周期Tの間にY₀軸まわりにM回転することから $\sin \theta$ の基本角周波数は $2\pi M/T$ であるから、 $\sin \theta$ が2乗された $\sin^2 \theta$ の基本角周波数は $4\pi M/T$ となる。このとき、 $\sin^2 \theta$ は、一般に偶関数のフーリエ級数で表すことができるので、式（数30）：

[数30]

$$\sin^2 \theta(t) = a_0 + \sum_{m=1}^{\infty} a_m \cos m \left(\frac{4\pi M}{T} \right) t \quad ((n-1)T \leq t \leq nT)$$

で表される。ここで、係数 a_0 及び a_m は、式（数31）：

[数31]

$$a_0 = \frac{1}{T} \int_{(n-1)T}^{nT} \sin^2 \theta(t) dt$$

$$a_m = \frac{4}{T} \int_{(n-1)T}^{(n-1)T + \frac{T}{2}} \sin^2 \theta(t) \cos m \left(\frac{4\pi M}{T} \right) t dt$$

で表される。

[0060] 式（数28）の右辺第4項の被積分項に式（数30）を代入すると、式（数28）の右辺第4項は、式（数32）：

[数32]

$$\int_{nT}^{(n+1)T} \sin^2 \theta \cdot \cos \frac{4\pi Nt}{T} dt$$

$$= \int_{nT}^{(n+1)T} \left[a_0 + a_1 \cos \frac{4\pi Mt}{T} + a_2 \cos 2 \frac{4\pi Mt}{T} + \dots + a_m \cos m \frac{4\pi Mt}{T} + \dots \right] \cdot \cos \frac{4\pi Nt}{T} dt$$

のように表される。

[0061] ここで、任意の正の整数mに対して式（数12）が成立するように回転数

M、Nを選べば、式（数33）：

[数33]

$$\int_{nT}^{(n+1)T} \sin^2 \theta \cdot \cos \frac{4\pi Nt}{T} dt = 0$$

に示すように、式（数28）の右辺第4項はゼロとなる。

[0062] 式（数29）及び式（数33）を式（数28）に代入すれば、式（数34）：

[数34]

$$\frac{1}{T} \int_{(n-1)T}^{nT} \cos^2 \theta \cdot \sin^2 \phi dt = \frac{1}{2} - \frac{1}{2T} \int_{(n-1)T}^{nT} \sin^2 \theta dt = \frac{1}{3}$$

が得られる。ここで、式（数34）を整理すれば式（数21）と同じ形になる。

[0063] したがって、式（数24）に示した周期毎の境界条件の下で $\phi(t)$ を式（数27）で定義し、式（数21）を満たす $\theta(t)$ を求めれば、求まった $\theta(t)$ は式（数22）も同時に満たす。

[0064] 同様の考え方により、式（数21）を満たす $\theta(t)$ は、式（数23）も満たすことがわかる。

[0065] そこで、式（数21）を満たす $\theta(t)$ を求めることにする。

[0066] $\theta(t)$ が式（数25）で表されるときは、 Y_0 軸まわりの回転について角加速度が生じないから、 $\theta(t)$ は式（数25）に示される関数に近いことが望ましい。式（数31）の両辺の正弦をとれば、式： $\sin \theta(t) = \sin(2\pi M/T)t$ が得られる。したがって、この基本正弦波 $\sin(2\pi M/T)t$ に対して波形整形を施して、式（数21）を満たす $\sin \theta(t)$ を求める。

[0067] 求めようとする $\sin \theta(t)$ は、奇関数の周期関数であるから、一般に式（数35）：

[数35]

$$\sin \theta(t) = \sum_{i=1}^{\infty} b_i \sin i \left(\frac{2\pi M}{T} \right) t$$

のようなフーリエ級数として表すことができる。ここで、係数 b_i は、式（数 36）：

[数36]

$$b_i = \frac{4}{T} \int_{(n-1)T}^{(n-1)T + \frac{T}{2}} \sin \theta(t) \sin i \left(\frac{2\pi M}{T} t \right) dt$$

で表される。

[0068] ここで、高調波の次数を奇数とすれば、基本正弦波 $\sin(2\pi M/T)t$ に同期して $\sin \theta(t)$ の増加時と減少時を対象な波形にすることができるので、回転角加速度 α_2 の偏りを減少させることができる。そこで、式（41）において、 $i=1$ の項（基本正弦波の項）と $i=2k+1$ の項（次数が奇数である高調波の項）を残し、他の項を消去すれば波形整形に必要な次数以外の周波数成分をカットできるので結果的に角加速度の発生を抑えることができる。このとき、式（数37）：

[数37]

$$\sin \theta(t) = b_1 \sin \left(\frac{2\pi M}{T} t \right) + b_{2k+1} \sin \left(\frac{2\pi M(2k+1)}{T} t \right)$$

が得られる。ここで、 k は任意の正の整数である。

[0069] 式（数37）で表された $\sin \theta(t)$ は、式（数17）を満たす。なお、外側フレーム15が周期 T の間に Y_0 軸まわりに M 回転することから、 $\sin \theta$ は $2\pi M/T$ を基本角周波数とするフーリエ級数で表されるため、 $\sin \theta(t)$ が式（数37）で表されない場合であっても、式（数17）が成立するのは明らかである。また、 $\cos \theta$ も $2\pi M/T$ を基本角周波数とするフーリエ級数で表されるため、式（数18）が成立し、さらに、任意の正の整数 m に対して式（数12）が成立するように回転数 M 、 N を選択すれば、式（数19）も成立する。

[0070] また、式（数37）で表された $\sin \theta(t)$ は式（数21）を満たす必要があるから、係数 b_1 及び b_{2k+1} は、式（数38）：

[数38]

$$\frac{1}{T} \int_{(n-1)T}^{nT} \left[b_1 \sin \frac{2\pi M t}{T} + b_{2k+1} \sin \frac{2\pi M(2k+1)t}{T} \right]^2 dt = \frac{b_1^2}{2} + \frac{b_{2k+1}^2}{2} = \frac{1}{3}$$

を満たす必要がある。

- [0071] さらに、回転の連続性を与えるためには、 $t = (n-1)T + T/4M$ のとき $\sin \theta(t) = 1$ でなければならないから、係数 b_1 及び b_{2k+1} は、式 (数39) :

[数39]

$$\begin{aligned} & \sin \theta(t) \Big|_{t=(n-1)T + \frac{T}{4M}} \\ &= b_1 \sin \left[\frac{\pi}{2} + 2\pi \cdot M(n-1) \right] + b_{2k+1} \sin \left[\frac{\pi(2k+1)}{2} + 2\pi \cdot (2k+1)M(n-1) \right] \\ &= b_1 \sin \frac{\pi}{2} + b_{2k+1} \sin \left(\frac{\pi}{2} + k\pi \right) \\ &= b_1 + (-1)^k \cdot b_{2k+1} = 1 \end{aligned}$$

を満たす必要がある。

- [0072] 以上より、 k が奇数 ($k = 1, 3, 5 \dots$) のときは、 $\sin \theta(t)$ は、基本正弦波と、基本正弦波に対して基本角周波数の3、7、11・・・倍の角周波数を持つ高調波とが重畳される。このとき、式 (数39) は式 (数40) :

[数40]

$$b_1 - b_{2k+1} = 1$$

になる。

- [0073] したがって、式 (数38) 及び式 (数40) より、係数 b_1 、 b_{2k+1} の解は式 (数41) :

[数41]

$$\begin{cases} b_1 = \frac{1}{2} \pm \frac{\sqrt{3}}{6} \\ b_{2k+1} = -\frac{1}{2} \pm \frac{\sqrt{3}}{6} \end{cases}$$

で表される。

[0074] 一方、 k が偶数 ($k = 2, 4, 6 \dots$) のときは、 $\sin \theta(t)$ は、基本正弦波と、基本正弦波に対して基本角周波数の 5、9、13 $\dots$ 倍の角周波数を持つ高調波とが重畳される。このとき、式 (数 39) は式 (数 42) :

[数 42]

$$b_1 + b_{2k+1} = 1$$

になる。

[0075] したがって、式 (数 38) 及び式 (数 42) より、係数 b_1 、 b_{2k+1} の解は式 (数 43) :

[数 43]

$$\begin{cases} b_1 = \frac{1}{2} \mp \frac{\sqrt{3}}{6} \\ b_{2k+1} = \frac{1}{2} \pm \frac{\sqrt{3}}{6} \end{cases}$$

で表される。

[0076] ゆえに、式 (数 11) ~ 式 (数 13) が導き出された。

[0077] ここで、 k が奇数のときと偶数のときの 2 つの場合に分けて考えたが、いずれの場合においても、係数 b_1 、 b_{2k+1} の解として、2 組の解が得られる。ここで、どちらの組の解を選択してもよいが、 b_{2k+1} の絶対値が b_1 の絶対値よりも小さくなる方の解を選択すれば、式 (数 10) で表される角加速度 α_2 の大きさを小さくできる。

[0078] また、式 (数 10) で表される角加速度 α_2 の大きさを小さくするためには、 $\sin \theta(t)$ に含まれる高調波の角周波数が低いことが望ましい。そこで、 $k = 1$ とし、 b_{2k+1} の絶対値が b_1 の絶対値よりも小さくなる方の解を選択すれば、角加速度 α_2 の大きさが最小になる。

[0079] このとき、 $\sin \theta(t)$ は式 (数 44) :

[数44]

$$\sin \theta(t) = b_1 \sin \frac{2\pi M}{T} t + b_3 \sin \frac{6\pi M}{T} t$$

で表される。ここで、係数 b_1 、 b_3 は、式（数45）：

[数45]

$$\begin{cases} b_1 = \frac{1}{2} + \frac{\sqrt{3}}{6} \\ b_3 = -\frac{1}{2} + \frac{\sqrt{3}}{6} \end{cases}$$

で与えられる。

[0080] よって、角加速度 α_2 の大きさを最小にする $\theta(t)$ は、式（数46）：

[数46]

$$\theta(t) = \sin^{-1} \left[b_1 \sin \frac{2\pi M}{T} t + b_3 \sin \frac{6\pi M}{T} t \right]$$

で表される。

[0081] <血小板製剤の保存方法>

本発明の実施形態に係る血小板製剤の保存方法について説明する。本実施形態に係る血小板製剤の保存方法は、3次元クリノスタット11を用いて所定の温度領域で行う。

[0082] 本実施形態において、血小板製剤とは、輸血用に用いることができるのであれば特に限定されないが、一般的には末梢血から血小板を濃縮した血漿である多血小板血漿（platelet rich plasma：PRP）と同義である。通常、血小板製剤はクエン酸加血漿で1単位あたり 0.2×10^{11} の血小板を含有している。また、本実施形態において、血小板製剤保存容器とは血小板を安定に保存することができる容器であれば特に限定されないが、（容器の材質として可能なものを列挙）を挙げることができ、（容器の材質のうち、好ましいもの）が好ましい。また、本実施形態において、所定の温度領域とは、血液製剤を保存するのに最適な温度領域であれば特に限定されないが、一

般に、血液製剤が、血小板製剤の場合、最適な温度領域は、 $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ である。また、血液製剤が、赤血球製剤の場合、最適な温度領域は、 $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ である。血液製剤が、血漿製剤の場合、最適な温度領域は、 -20°C 以下である。本実施形態では、血小板製剤を保存する場合であるため、最適な温度領域は、 $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ である。なお、この温度領域を室温という場合がある。

[0083] 血小板製剤を少なくとも1つの血小板製剤保存容器21の試料封入部23に封入する。その後、血小板製剤収容部12内に血小板製剤保存容器21を少なくとも1つ収容する。その後、3次元クリノスタット11を運転して、血小板製剤収容部12を2軸回転させる。これにより、血小板製剤保存容器21を3次元で回転させることができるため、血小板製剤中の血小板を3次元に一定の荷重で均一に攪拌させながら保存することができる。

[0084] よって、本実施形態に係る血小板製剤の保存方法を用いれば、血小板製剤中の血小板を3次元で回転して、一定の荷重で均一に攪拌させることで、水平振盪法を用いて血小板製剤を水平に振盪させる場合に比べて血小板に与えるストレスを軽減することができる。そのため、血小板の凝集を抑制しながら血小板製剤を保存することができるため、血小板製剤の品質を維持することができると共に血小板製剤の保存期間の延長を図ることができる。

[0085] なお、本実施形態では、血小板製剤保存容器21を血小板製剤収容部12内に収容する前に内側フレーム14に血小板製剤収容部12を保持するようにしているが、これに限定されるものではなく、血小板製剤保存容器21を血小板製剤収容部12内に収容した後、内側フレーム14に血小板製剤収容部12を保持させるようにしてもよい。

[0086] また、本実施形態では、3次元クリノスタット11を用いて血小板製剤保存容器21を回転しながら保存する場合について説明しているが、これに限定されるものではなく、3次元または3次元以上の多次元で回転可能な回転装置を用いて血小板製剤保存容器21を回転しながら保存するようにしてもよい。

[0087] また、本実施形態では、3次元クリノスタット11を用いて血小板製剤を保存する場合について説明しているが、これに限定されるものではなく、血小板の他に、例えば、抗凝固剤、保存液などを含む血小板製剤保存液、赤血球製剤、血漿製剤などの血小板製剤以外の他の血液製剤、人、動物または植物の細胞を含む培養液、または人工臓器などを保存するようにしてもよい。

実施例

[0088] 本実施形態の内容を実施例及び比較例を用いて以下に詳細に説明するが、本実施形態は以下の実施例に限定されるものではない。

[0089] <保存方法>

(実施例1)

日本白色種ウサギの血液(100ml)を採血した後、遠心重力を約400Gとして10分間遠心分離を行ない、沈殿した赤血球を除いた上清である多血小板血漿(platelet rich plasma: PRP)を採取した。この採取したPRPをOpticell(NUNC社製)中において、3次元クリノスタット11に設置した収容部材22内に収容して回転している状態(3次元回転条件)で、室温、72時間で保存した。なお、本実施例において、室温とは、血小板製剤を保存するために最適な温度領域であり、20℃以上24℃以下の範囲をいう。

[0090] (比較例1、2)

比較例1では、PRPの保存条件を静止した状態(静置条件)に変更したこと以外は、実施例1と同様にして行った。

比較例2では、PRPの保存条件を水平に振盪した状態(水平振盪条件: BC-730 BIO CRAFT社製)に変更し、2次元の移動で保存したこと以外は、実施例1と同様にして行った。

[0091] <評価方法>

採血直後のPRPと、各実施例および比較例の方法で保存した後のPRPとの血小板数、平均血小板容積(MPV)、血小板分布幅(PDW)、血餅退縮率、低浸透圧ショック回復率および血小板凝集反応を以下の方法で測定

し、評価した。

[0092] (血小板数、平均血小板容積 (MPV)、血小板分布幅 (PDW))

採血直後のPRPと、各実施例および比較例の方法で保存した後のPRPとを、自動血球計数装置 (F-820、シスメックス株式会社) を用いて、血小板数、MPVおよびPDWを測定した。血小板数、MPVは、試料を11個作成してその平均値を求めた。PDWは、試料を8個作成してその平均値を求めた。

[0093] (血餅退縮率)

採血直後のPRPと、各実施例および比較例の方法で保存した後のPRP 0.2 mLに、トロンビン溶液 5 unit/mLを加え、よく混和した後、37度で30分静置した。その後、血餅退縮により生じた血清の重量を電子天秤で測定し、下記式 (A) に基づいて血餅退縮率を求めた。血餅退縮率は、試料を6個作成してその平均値を求めた。

$$\text{血餅退縮率} = \text{血清重量} / \text{当初PRP重量} \times 100 (\%) \quad \text{式 (A)}$$

[0094] (低浸透圧ショック回復率)

低浸透圧ショック回復率は、採血直後のPRPと、各実施例および比較例の方法で保存した後のPRPの濁度の変化により測定した。濁度の変化は、PRP 0.4 mLに蒸留水 0.2 mLを加え、CAF-100 (日本分光社製) を用いて測定した5分間の濁度の変化により測定した。蒸留水を加えた直後の濁度の変化を100%とし、5分後に濁度が回復した割合を低浸透圧ショック回復率とした。低浸透圧ショック回復率は、試料を8個作成してその平均値を求めた。

[0095] (血小板凝集反応)

血小板凝集反応は、採血直後のPRPと、各実施例および比較例の方法で保存した後のPRP 0.4 mLに、10 μ Mの濃度のアデノシンニリン酸 (ADP) を添加して凝集反応を比濁法により測定した。血小板凝集反応は、試料を8個作成してその平均値を求めた。

[0096] <実施例1、および比較例1、2の評価結果>

採血直後のPRPと、実施例1、および比較例1、2の方法で保存した後のPRPとの血小板数、MPV、PDW、血餅退縮率、低浸透圧ショック回復率および血小板凝集反応のそれぞれの評価結果を図4～図10に示す。図4は、採血直後のPRPと、実施例1、および比較例1、2の方法で保存した後のPRPとの血小板数の評価結果を示す図であり、図5は、採血直後のPRPと、実施例1、および比較例1、2の方法で保存した後のPRPとのMPVの評価結果を示す図であり、図6は、採血直後のPRPと、実施例1、および比較例1、2の方法で保存した後のPRPとのPDWの評価結果を示す図であり、図7は、採血直後のPRPと、実施例1、および比較例1、2の方法で保存した後のPRPとの血餅退縮率の評価結果を示す図であり、図8は、採血直後のPRPと、実施例1、および比較例1、2の方法で保存した後のPRPとの低浸透圧ショック回復率の評価結果を示す図であり、図9は、採血直後のPRPと、実施例1、および比較例1、2の方法で保存した後のPRPとの血小板凝集反応の評価結果を示す図である。

[0097] (血小板数)

図4に示すように、比較例1、2よりも実施例1の方が、採血直後のPRPの血小板数と近い値だった。血小板数の減少は、血小板の損傷の指標となる。静置条件下で、室温で72時間、PRPを保存した場合には、採血直後に比べて血小板数が減少する傾向が認められることから（比較例1参照）、静置条件で血小板製剤を保存した場合には、血小板の破壊が起きている可能性が考えられる。水平振盪条件または3次元回転条件で、室温で72時間、PRPを保存した場合には、静置条件で血小板製剤を保存した場合に比べて血小板数の減少を抑制する傾向が認められた（実施例1、比較例2参照）。特に、3次元回転条件でPRPを保存した場合の血小板数は、採血直後のPRPの血小板数とほぼ近い値に維持され、かつ、水平浸透条件に比べて有意に高い血小板数を維持されていた（実施例1参照）。よって、3次元回転条件でPRPを保存した場合には、血小板の破壊を抑制する傾向があることがわかった。

[0098] (MPVおよびPDW)

図5、図6に示すように、実施例1および比較例1、2のいずれの保存方法を用いて保存した後のPRPのMPVおよびPDWは、採血直後のPRPのMPVおよびPDWとほぼ近い値であり、ほとんど変化しなかった。MPVおよびPDWは、血小板の形態の変化を示す指標となる。よって、静置条件および水平振盪条件に代えて3次元回転条件で、室温で72時間、PRPを保存しても血小板の形態はこれまでの保存方法と同様に維持できていることがわかった。

[0099] (血餅退縮率)

図7に示すように、実施例1および比較例1、2のいずれの保存方法を用いて保存した後のPRPの血餅退縮率は、採血直後のPRPの血餅退縮率よりも低い値であったが、比較例1、2よりも実施例1の方が血餅退縮率は高い値になった。血餅退縮とは、凝固した血液（血餅）が体積を減少させ、血清を生じる反応である。この血清を生じる反応は、血小板が関与することから、血餅退縮率は、血小板の機能の指標となる。静置条件、水平振盪条件または3次元回転条件で、室温で72時間、PRPを保存しても、血小板の機能は低下しているため、PRPの保存方法の相違による差は明確には生じていない。しかし、比較例1、2よりも実施例1の方が血餅退縮率は高い値になったことから、静置条件および水平振盪条件よりも3次元回転条件でPRPを保存した場合の方が血小板の機能の低下は抑制傾向にあることがわかった。

[0100] (低浸透圧ショック回復率)

図8に示すように、比較例1、2に比べて実施例1は、採血直後のPRPの低浸透圧ショック回復率とほぼ近い値であり、ほぼ同等の値であった。血小板は低浸透圧に曝されると、血小板の体積は一旦膨張するが、その後、血小板が収縮するため、血小板の体積は減少する。よって、静置条件および水平振盪条件に代えて3次元回転条件で、室温で72時間、PRPを保存すれば、採血直後のPRPとほぼ同等の機能を維持できていることがわかった。

[0101] (血小板凝集反応)

図9に示すように、実施例1および比較例1、2のいずれの保存方法を用いて保存した後のPRPの血小板凝集反応は、採血直後のPRPの血小板凝集反応よりも低い値であったが、比較例1、2よりも実施例1の方が、保存後のPRPの血小板凝集反応は高かった。血小板の凝集は、止血に重要な反応であるため、血小板凝集反応は、血小板の機能の指標となる。静置条件または水平振盪条件でPRPを保存すると、採血直後のPRPに比べて血小板の凝集反応に関わる機能は低下させるといえる。比較例1、2よりも実施例1の方が血小板凝集反応は高い値になったことから、静置条件および水平振盪条件よりも3次元回転条件でPRPを保存した場合の方が血小板の血小板凝集反応に関する機能の低下はより抑えられるため、PRPの保存方法として好ましいといえる。特に、3次元回転条件でPRPを保存したPRPでは、ADPに対する血小板凝集反応は、水平振盪条件に比べ有意に高く、血小板の凝集反応に関する機能が維持されているといえる。よって、静置条件および水平振盪条件に代えて3次元回転条件で、室温で72時間、PRPを保存すれば、採血直後のPRPとほぼ同等の機能を維持できていることがわかった。

[0102] (実施例2)

ヒト(20代~40代成人男性5人)の血液を用いたこと以外は実施例1と同様にしてPRPを採取した。この採取したPRPをOpticell(NUNC社製)中において、3次元クリノスタット11に設置した収容部材22内に収容して回転している状態(3次元回転条件)で、7日間保存した。

[0103] (比較例3)

比較例3では、PRPの保存条件を水平に振盪した状態(水平振盪条件: BC-730 BIO CRAFT社製)に変更し、2次元の移動で保存したこと以外は、実施例2と同様にして行った。

[0104] <実施例2および比較例3の評価結果>

図10は、採血直後のPRPと、実施例2および比較例3の方法で保存し

た後のPRPとの血小板数の評価結果を示す図であり、図11は、採血直後のPRPと、実施例2および比較例3の方法で保存した後のPRPとのMPVの評価結果を示す図であり、図12は、採血直後のPRPと、実施例2および比較例3の方法で保存した後のPRPとのPDWの評価結果を示す図であり、図13は、採血直後のPRPと、実施例2および比較例3の方法で保存した後のPRPとの血小板凝集反応の評価結果を示す図である。

[0105] (血小板数)

図10に示すように、実施例2では、室温で7日間保存してもほぼ一定であったのに対し、比較例3では、経過日数とともに徐々に血小板数が減少する傾向が見られた。また、7日間経過後の実施例2血小板数と比較例3の血小板数との間では、血小板数に有意な差異が認められた。よって、3次元回転条件でPRPを保存した場合には、血小板の破壊を抑制することがわかった。

[0106] (MPVおよびPDW)

図11、図12に示すように、実施例2および比較例3のいずれの保存方法を用いて保存した後のPRPのMPVおよびPDWは、保存2日後から上昇する傾向が認められたが、実施例2および比較例3との間に有意な差異は認められなかった。

[0107] (血小板凝集反応)

図13に示すように、実施例2および比較例3のいずれの保存方法を用いて保存した後のPRPの血小板凝集反応は、保存日数と共に減少する傾向が認められ、保存7日後にはほぼ認められなくなった。一方で、比較例3のPRPの血小板凝集反応の低下率の方は、実施例2PRPの血小板凝集反応の低下率に対して大きく、特に、保存5日後の実施例2PRPの血小板凝集反応と比較例3のPRPの血小板凝集反応の間には有意な差異が見られた。比較例3よりも実施例2の方が血小板凝集反応は高い値になったことから、水平振盪条件よりも3次元回転条件でPRPを保存した場合の方が、より高い凝集反応を示す傾向が認められるため、PRPの保存方法として好ましい

といえる。特に、３次元回転条件でPRPを保存したPRPでは、ADPに対する血小板凝集反応は、水平振盪条件に比べ有意に高く、血小板の凝集反応に関する機能が維持されているといえる。よって、水平振盪条件に代えて３次元回転条件で、PRPを保存することにより、採血直後のPRPに対する機能の低下を抑えることができることがわかった。

[0108] これらの各結果から、血小板製剤を保存する際に、２次元よりも３次元で血小板製剤を保存する方が、採血直後の血小板を保持する傾向が強いことが確認できる。よって、血小板製剤を３次元で回転しながら保存することにより、血小板製剤を保存する際の攪拌運動を最小限に抑制することができ、血小板に加わる負担を最小限にすることができる可能性が高いといえる。このため、血小板製剤を３次元で回転しながら保存することは、血小板の機能の低下を抑制し、血小板の機能を保持することに寄与するといえる。

[0109] よって、血小板製剤を３次元で回転させながら保存し、血小板製剤を保存する際の攪拌運動を最小限に抑制することで、血小板の数を維持すると共に血小板の凝集を抑制しながら保存することができるため、血小板製剤の品質を維持しつつ血小板製剤の保存期間の延長に寄与することができる。この結果、品質の高い血小板製剤を提供することに寄与することが可能である。

符号の説明

- [0110] 10 血小板製剤保存装置
- 11 ３次元クリノスタット（回転装置）
 - 12 血小板製剤収容部
 - 13 保持部
 - 14 内側フレーム（第１回転体）
 - 15 外側フレーム（第２回転体）
 - 16 脚部
 - 17 第１モータ（第１駆動部）
 - 18 第２モータ（第２駆動部）
 - 19 架台

- 2 1 血小板製剤保存容器
- 2 3 試料封入部
- 2 4 仕切り部
- 2 6 蓋
- 3 1 回転角度検出器
- 3 2 回転角度検出器
- 3 3 モータ制御部（モータコントローラ）
- 3 4 軌道生成部
- 3 5 制御装置

請求の範囲

- [請求項1] 血小板製剤を保存する血小板製剤保存容器を収容する血小板製剤収容部と、
前記血小板製剤収容部を n 軸回転（ n は、2 以上の整数）する回転装置と、
を有することを特徴とする血小板製剤保存装置。
- [請求項2] 請求項 1 において、
前記回転装置は、擬似無重力状態を生成することを特徴とする血小板製剤保存装置。
- [請求項3] 請求項 1 または 2 において、
前記回転装置は、
前記血小板製剤収容部を保持する保持部と、
前記保持部が連結され、前記保持部を保持する第 1 回転体と、
前記第 1 回転体を前記第 1 回転軸の回りに回転させる第 1 駆動部と、
、
前記第 1 回転体を第 1 回転軸の回りに回転可能に保持する第 2 回転体と、
前記第 2 回転体を前記第 1 回転軸の軸心方向とは異なる方向に軸心方向を有する第 2 回転軸の回りに回転可能に保持する脚部と、
前記第 2 回転体を前記第 2 回転軸の回りに回転させる第 2 駆動部と、
、
を有することを特徴とする血小板製剤保存装置。
- [請求項4] 請求項 1 ないし 3 の何れか 1 つにおいて、
前記血小板製剤収容部は、前記血小板製剤収容部の内部に複数の前記血小板製剤保存容器を仕切るための仕切り部を有することを特徴とする血小板製剤保存装置。
- [請求項5] 血小板製剤を保存する血小板製剤保存容器を n 軸回転（ n は、2 以上の整数）させながら前記血小板を保存することを特徴とする血小板

製剤の保存方法。

[請求項6]

請求項 5 において、

前記血小板製剤保存容器を n 軸回転させて擬似無重力状態を生成することを特徴とする血小板製剤の保存方法。

補正された請求の範囲
[2015年5月28日 (28.05.2015) 国際事務局受理]

[請求項1] (補正後) 血小板製剤を保存する血小板製剤保存容器を収容する血小板製剤収容部と、

互いに直交する第1回転軸と第2回転軸との回転速度を制御して、前記血小板製剤収容部を3次元で n 軸回転 (n は、2以上の整数) させる回転装置と、
を有することを特徴とする血小板製剤保存装置。

[請求項2] 請求項1において、

前記回転装置は、擬似無重力状態を生成することを特徴とする血小板製剤保存装置。

[請求項3] (補正後) 請求項1または2において、

前記回転装置は、

前記血小板製剤収容部を保持する保持部と、

前記保持部が連結され、前記保持部を保持する第1回転体と、

前記第1回転体を前記第1回転軸の回りに回転させる第1駆動部と、

前記第1回転体を前記第1回転軸の回りに回転可能に保持する第2回転体と、

前記第2回転体を前記第1回転軸の軸心方向とは異なる方向に軸心方向を有する第2回転軸の回りに回転可能に保持する脚部と、

前記第2回転体を前記第2回転軸の回りに回転させる第2駆動部と、

を有することを特徴とする血小板製剤保存装置。

[請求項4] 請求項1ないし3の何れか1つにおいて、

前記血小板製剤収容部は、前記血小板製剤収容部の内部に複数の前記血小板製剤保存容器を仕切るための仕切り部を有することを特徴とする血小板製剤保存装置。

[請求項5] (補正後) 互いに直交する第1回転軸と第2回転軸との回転速度を制御して、血小板製剤を保存する血小板製剤保存容器を3次元で n 軸回転 (n は、2以上の整数) させながら前記血小板を保存することを特徴とする血小板製剤の保存方法。

[請求項6] 請求項5において、

前記血小板製剤保存容器を n 軸回転させて擬似無重力状態を生成することを特徴とする

血小板製剤の保存方法。

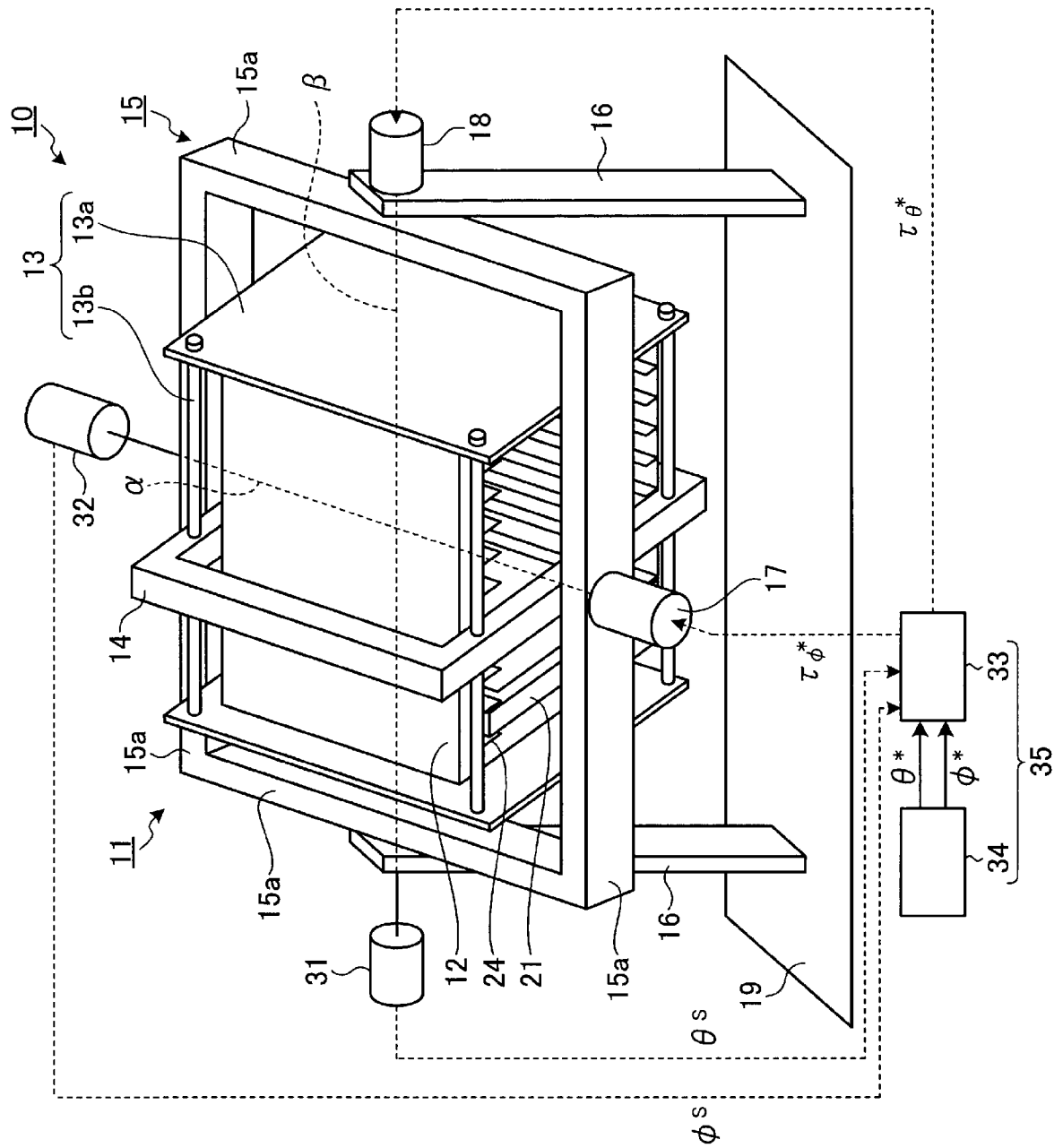
条約第 19 条（1）に基づく説明書

請求項 1 の 3 行目の記載を補正した。

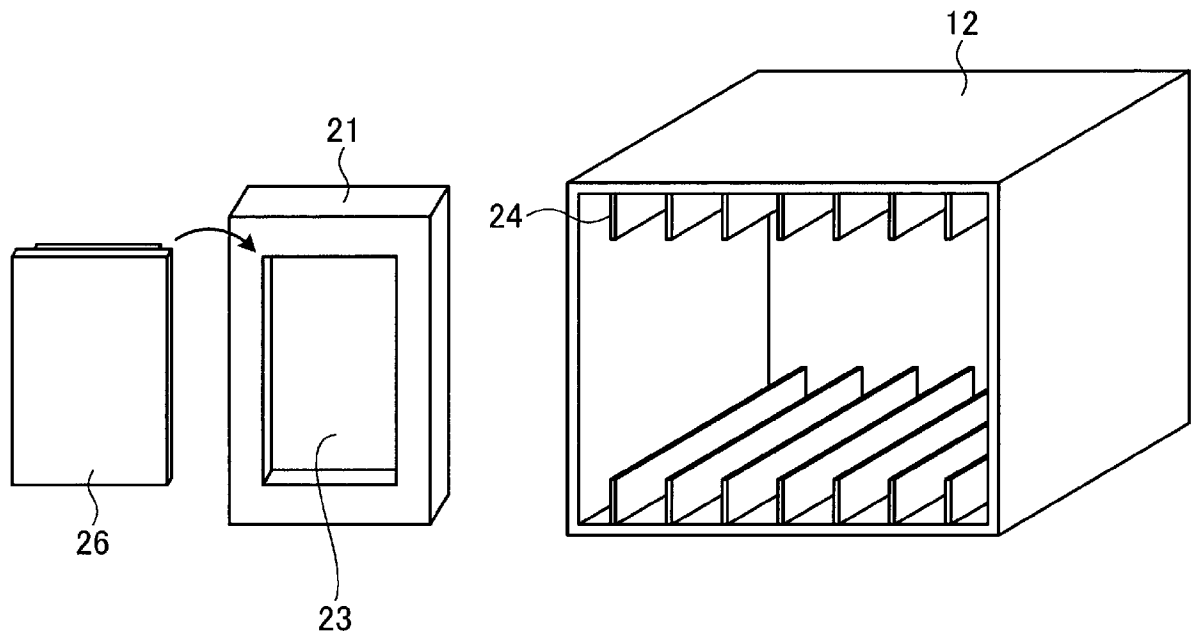
請求項 3 の 6 行目の記載を補正した。

請求項 5 の 1 行目の記載を補正した。

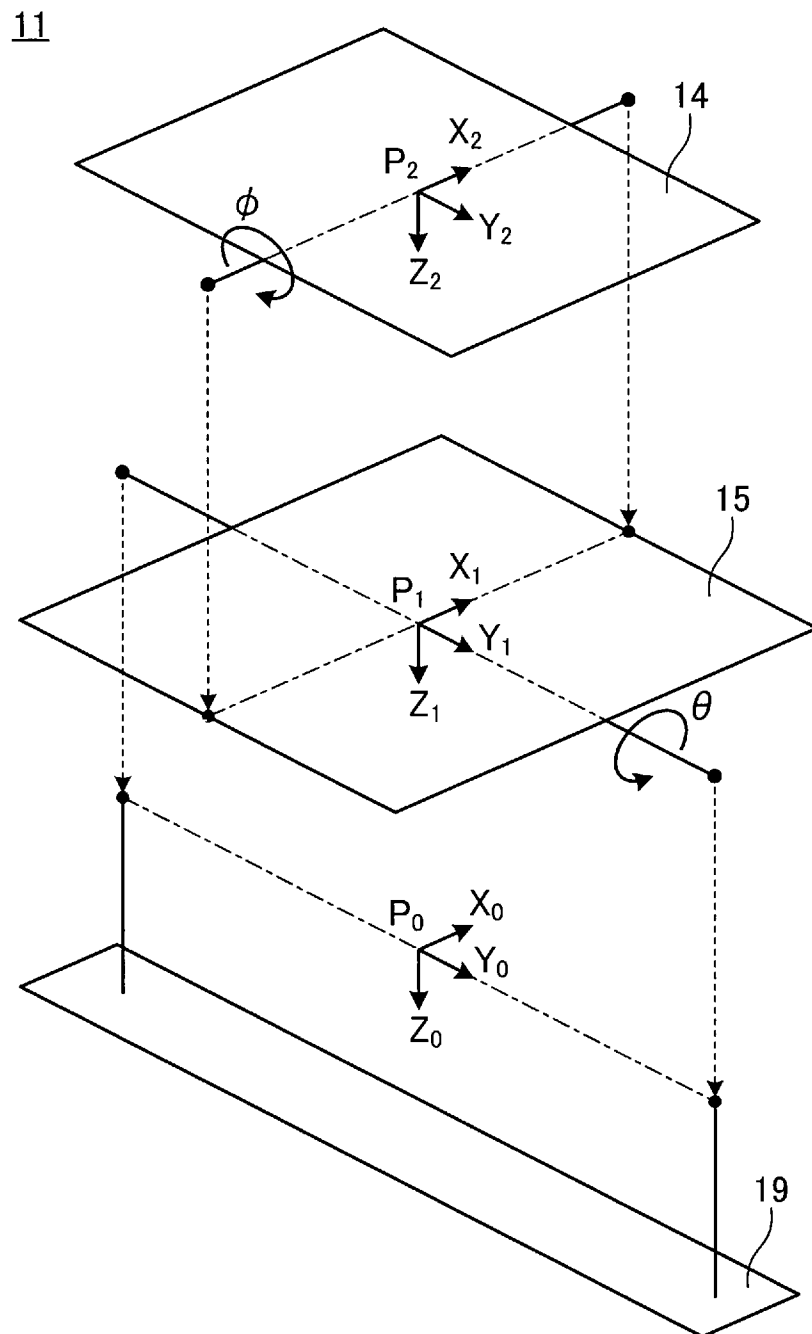
[図1]



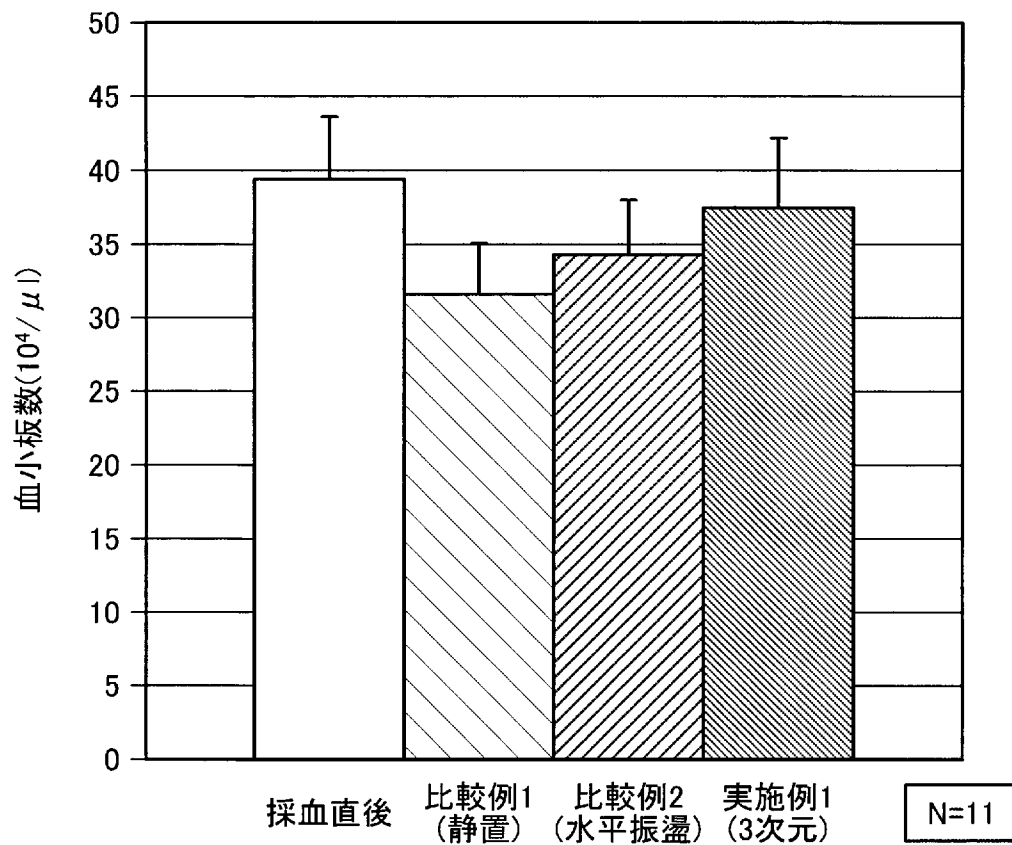
[図2]



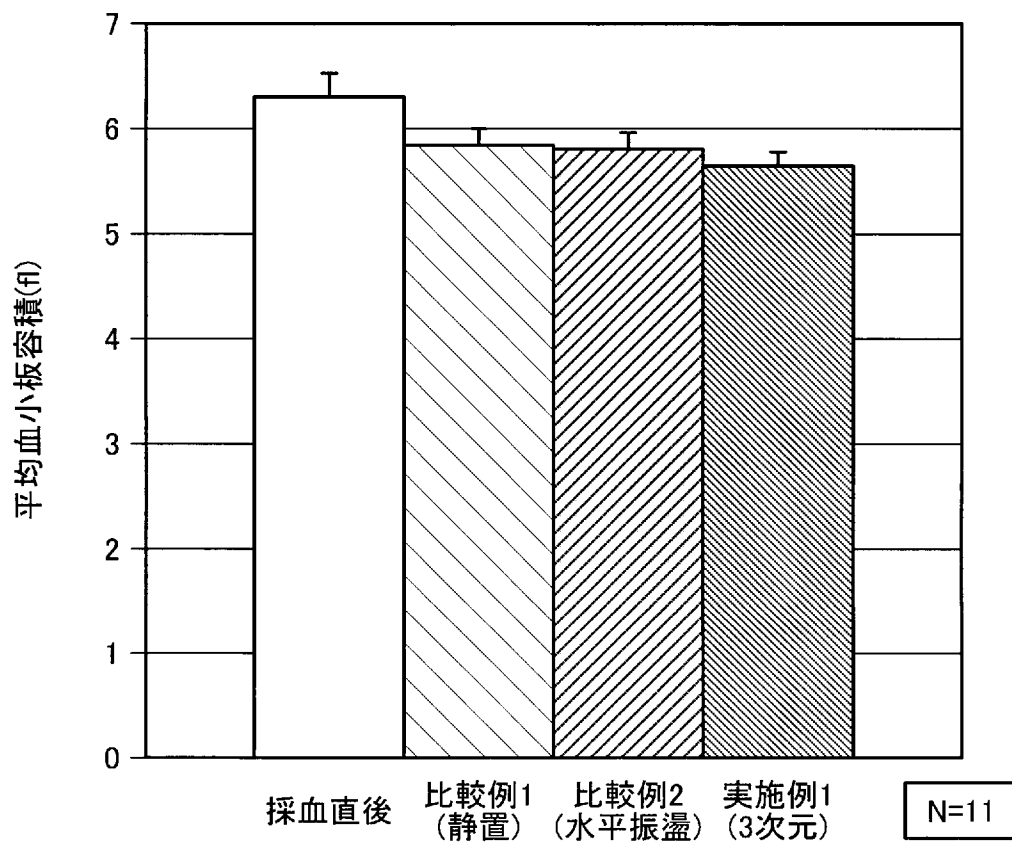
[図3]



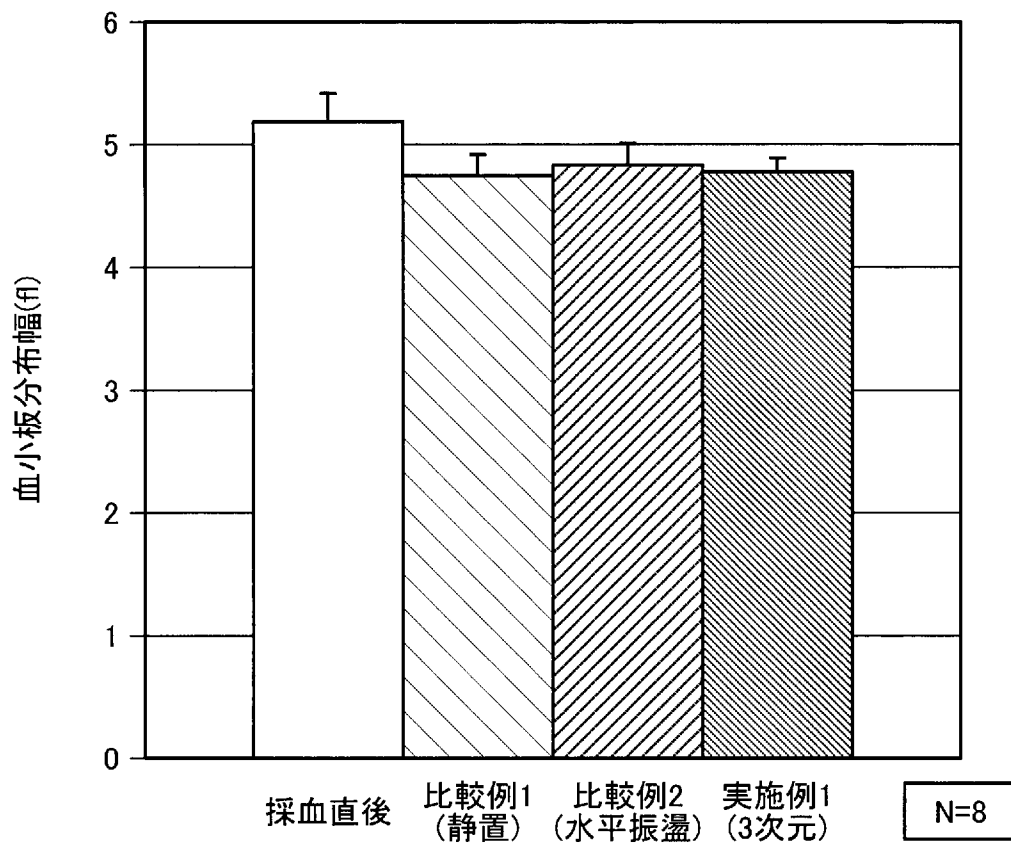
[図4]



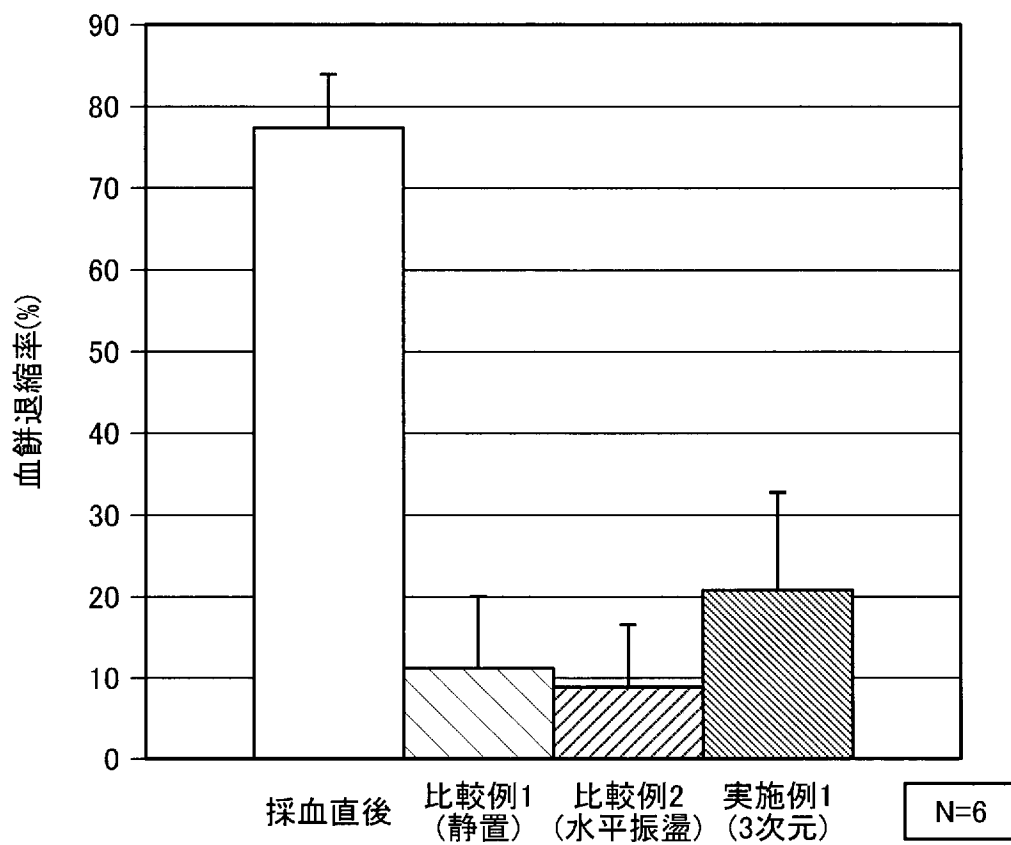
[図5]



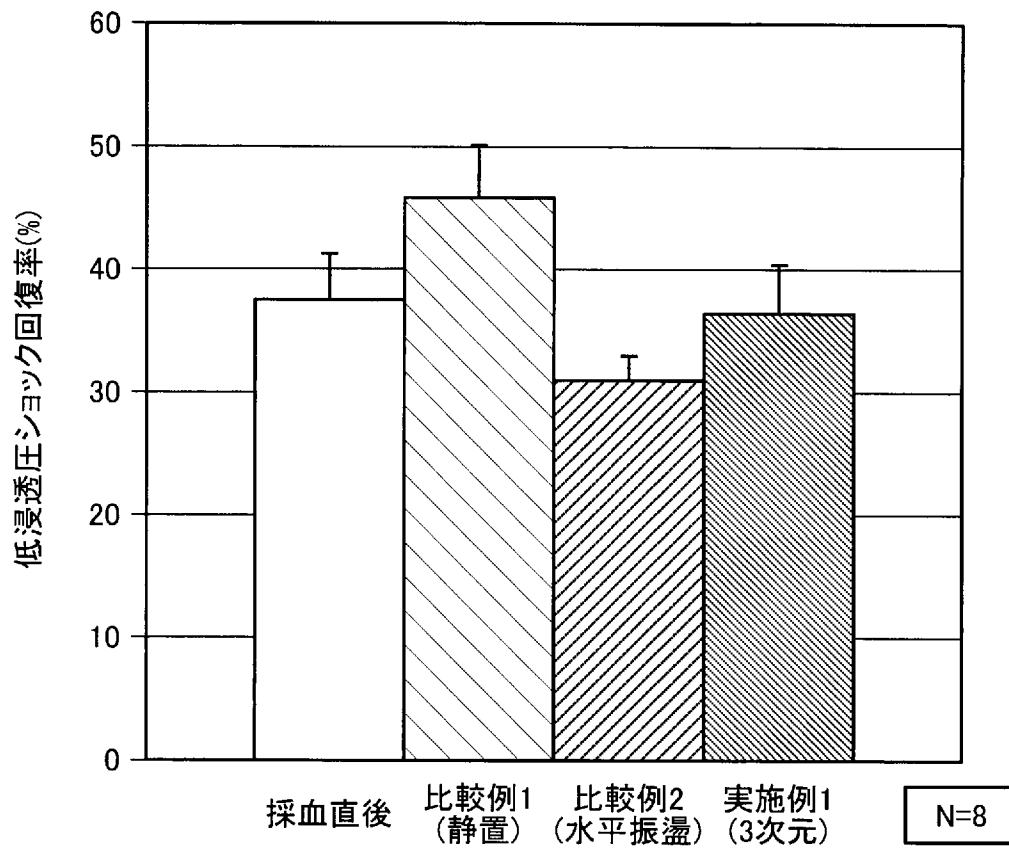
[図6]



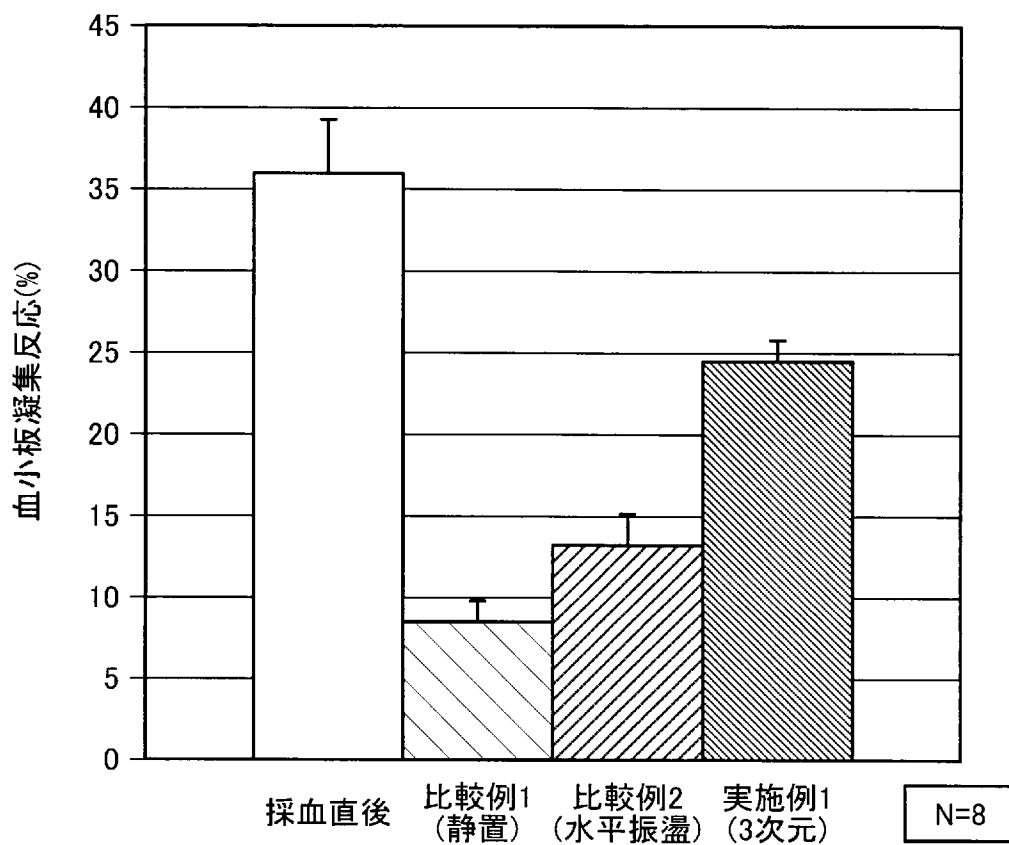
[図7]



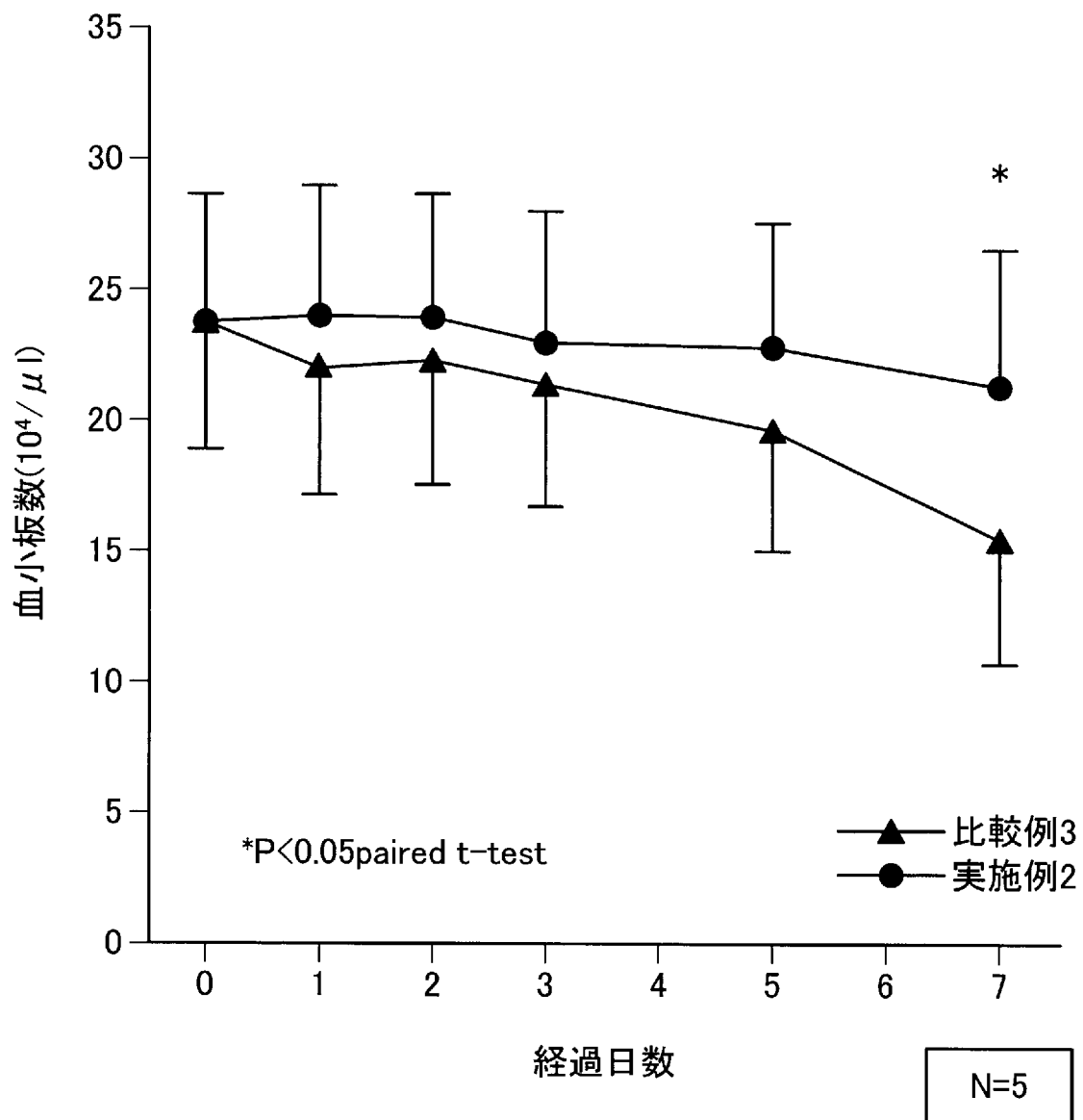
[図8]



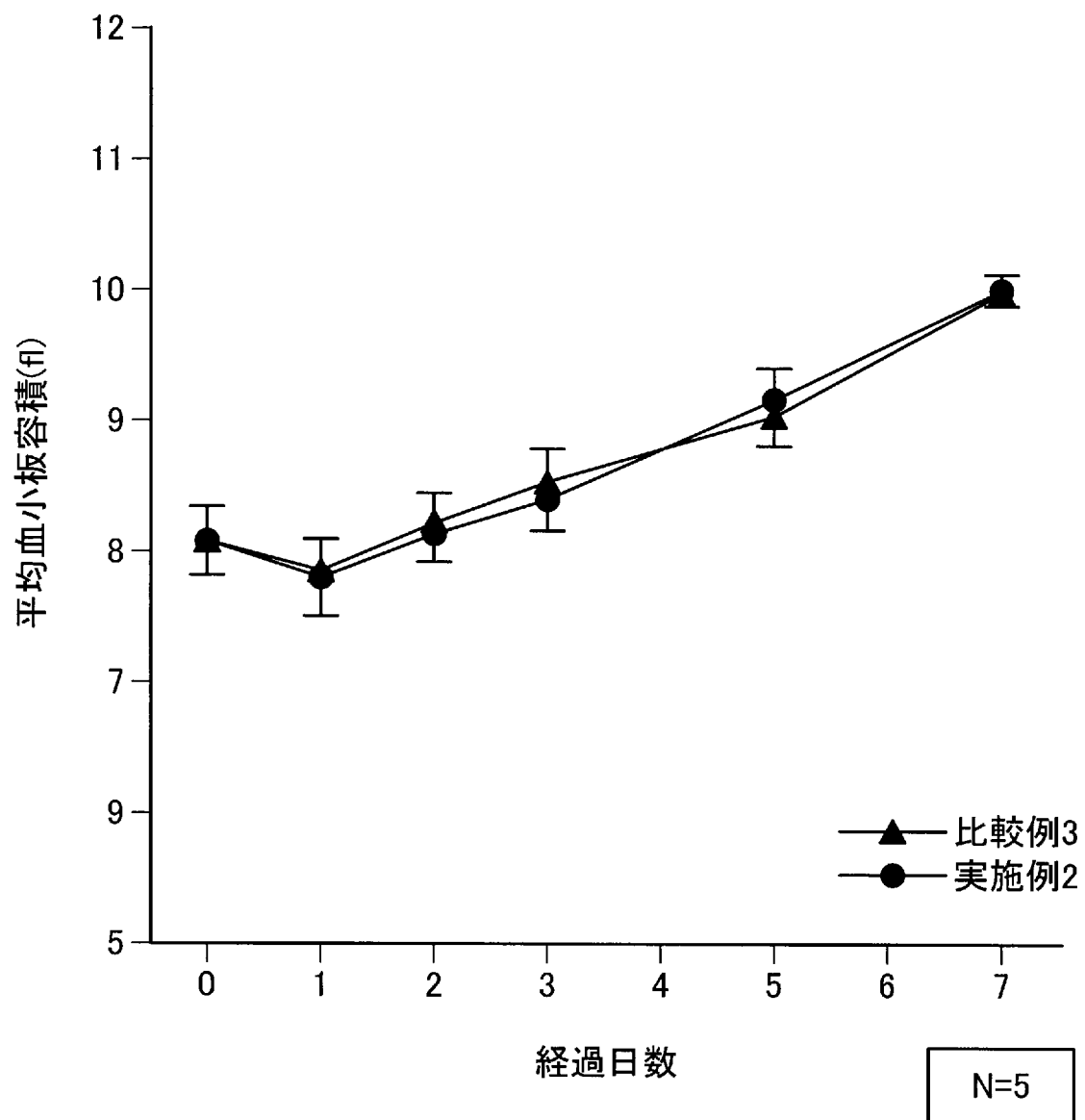
[図9]



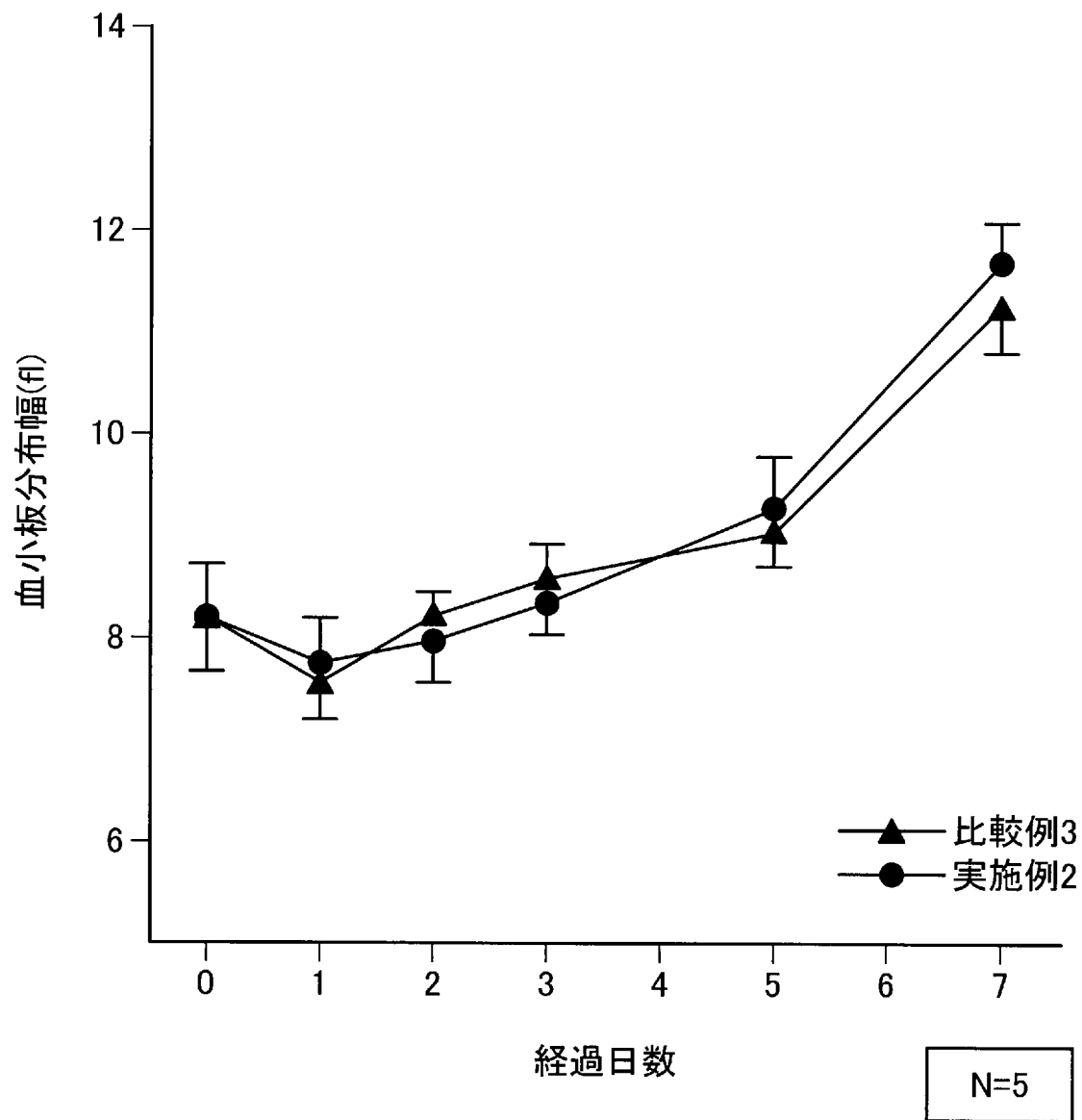
[図10]



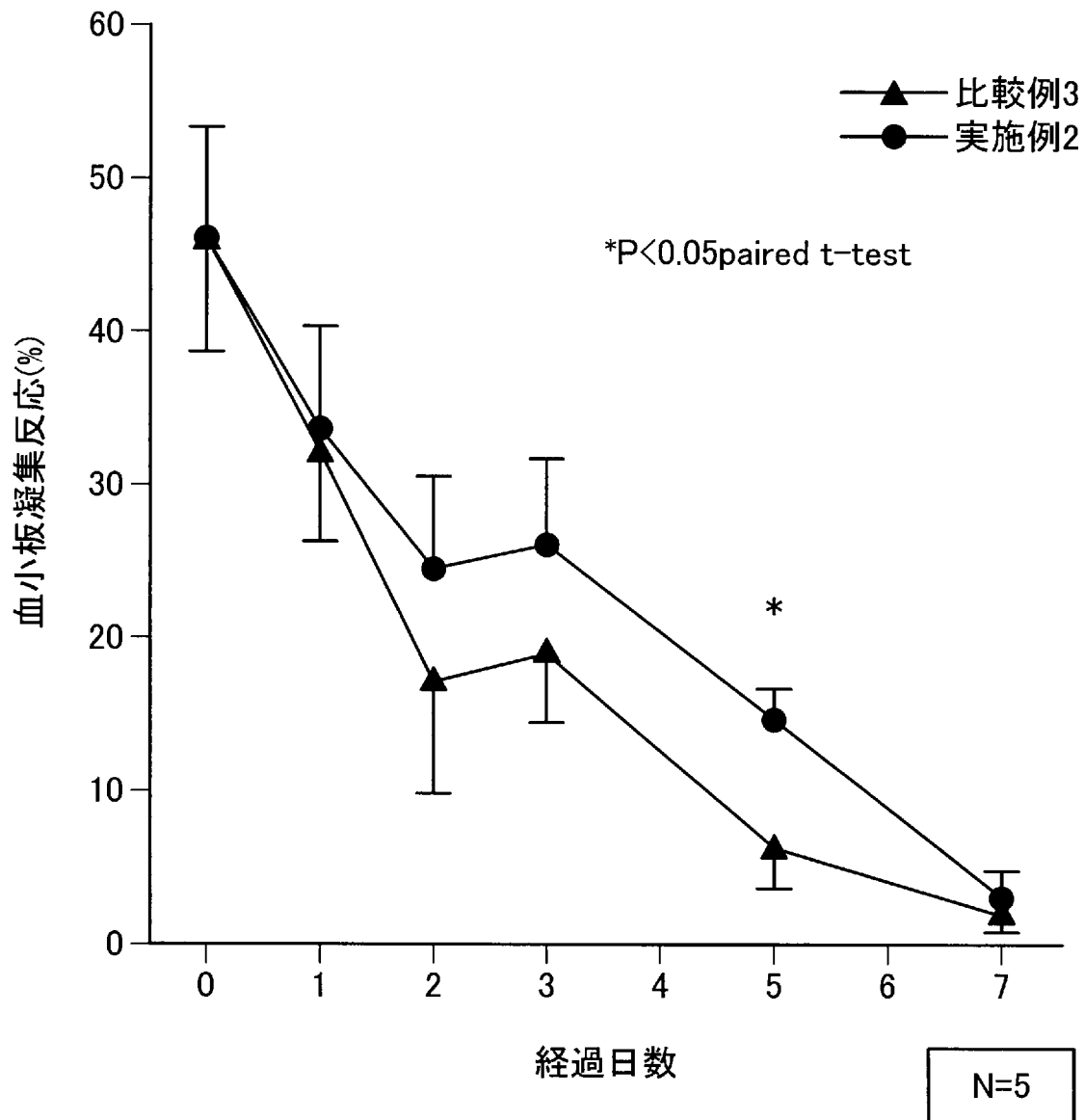
[図11]



[図12]



[図13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/052049

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61J3/00(2006.01)i, A61K35/14(2015.01)i, B01F11/00(2006.01)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)

A61J3/00, A61K35/14, B01F11/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-246434 A (Mitsubishi Heavy Industries, Ltd.), 04 November 2010 (04.11.2010), entire text; all drawings & US 2012/0115224 A1 & WO 2010/119828 A1 & EP 2420569 A1	1-6
A	JP 2012-80874 A (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), 26 April 2012 (26.04.2012), entire text; all drawings (Family: none)	1-6

☒ 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
23 March 2015 (23.03.15)

Date of mailing of the international search report
31 March 2015 (31.03.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/052049

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Microfilm of the specification and drawings annexed to the request of Japanese Utility Model Application No. 135884/1989 (Laid-open No. 75829/1991) (Daido Industries Inc.), 30 July 1991 (30.07.1991), entire text; all drawings (Family: none)	1-6
A	Microfilm of the specification and drawings annexed to the request of Japanese Utility Model Application No. 126550/1981 (Laid-open No. 33013/1983) (Tokyo Shibaura Electric Co., Ltd.), 03 March 1983 (03.03.1983), entire text; all drawings (Family: none)	1-6

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61J3/00(2006.01)i, A61K35/14(2015.01)i, B01F11/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61J3/00, A61K35/14, B01F11/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2010-246434 A（三菱重工業株式会社）2010.11.04, 全文、全図 & US 2012/0115224 A1 & WO 2010/119828 A1 & EP 2420569 A1	1-6
A	JP 2012-80874 A（独立行政法人産業技術総合研究所）2012.04.26, 全文、全図（ファミリーなし）	1-6

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 3 . 0 3 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

3 1 . 0 3 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

貞光 大樹

3 E

3 6 2 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 3 4 6

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	日本国実用新案登録出願 1-135884 号(日本国実用新案登録出願公開 3-75829 号)の願書に添付した明細書及び図面の内容を撮影したマイクロフィルム (株式会社大同工業所) 1991. 07. 30, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-6
A	日本国実用新案登録出願 56-126550 号(日本国実用新案登録出願公開 58-33013 号)の願書に添付した明細書及び図面の内容を撮影したマイクロフィルム (東京芝浦電気株式会社) 1983. 03. 03, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-6