

(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
2014 年 1 月 16 日(16.01.2014)



(10) 国際公開番号

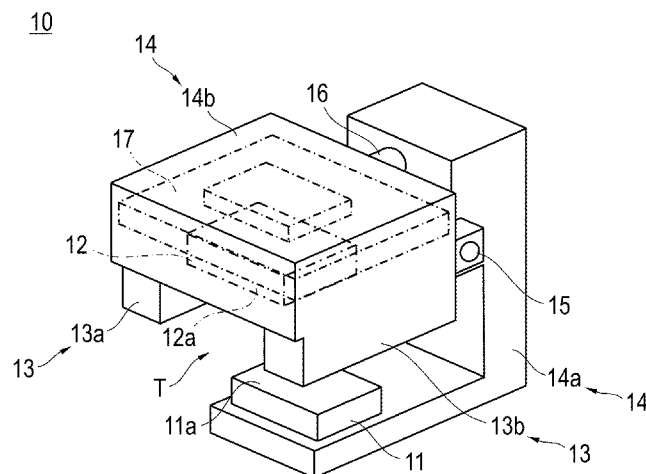
WO 2014/010564 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 5/1477 (2006.01) G01N 21/64 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/068669
- (22) 国際出願日: 2013 年 7 月 8 日(08.07.2013)
- (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 2012-155082 2012 年 7 月 10 日(10.07.2012) JP
- (71) 出願人: テルモ株式会社(TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目 4 番 1 号 Tokyo (JP). 国立大学法人 東京大学(THE UNIVERSITY OF TOKYO) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 高橋 正幸(TAKAHASHI, Masayuki); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). 竹内昌治(TAKEUCHI, Shoji); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 興津 輝(OKITSU, Teru); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 国立大学法人東京大学内 東京大学内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 八田国際特許業務法人(HATTA & ASSOCIATES); 〒1020084 東京都千代田区二番町 1 1 番地 9 ダイアパレス二番町 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, IS, JP, KE, KG, 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, PA, 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, ZM, ZW.
- (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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシヤ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユーロッパ (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

[続葉有]

(54) Title: DETECTION DEVICE AND DETECTION METHOD

(54) 発明の名称: 検知装置および検知方法



(57) Abstract: [Problem] To provide a detection device and detection method which can improve the accuracy in measuring the concentration of an analyte over time while also reducing the burden on a living body caused by measurement. [Solution] This detection device (10) detects the concentration of an analyte in a living body by using a fluorescent substance that reacts with the analyte and, in receiving an excitation light, emits a fluorescence corresponding to the concentration of the analyte; the detection device (10) comprising: a light-emitting element (11) for irradiating the excitation light onto the fluorescent substance indwelled in the living body; a light-receiving element (12) for receiving the fluorescence emitted by the fluorescent substance that has been irradiated with the excitation light; a receptacle (13) for receiving a convexity formed on the surface of the living body by the indwelling in the living body of a fluorescence carrier bearing the fluorescent substance; and a positioning section (14) for positioning the light-emitting element (11) and the light-receiving element (12) in relation to the convexity received by the receptacle (13).

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2014/010564 A1



(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, 添付公開書類:
MR, NE, SN, TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

【課題】計測による生体への負担を軽減しつつ、経時的なアナライトの濃度の計測精度の向上を図ることができる検知装置および検知方法を提供する。【解決手段】本発明の検知装置 10 は、生体内のアナライトと反応し励起光を受けてアナライトの濃度に応じた蛍光を発する蛍光物質を利用して、アナライトの濃度を検知する検知装置 10 であって、生体内に留置された蛍光物質に励起光を照射する発光素子 11 と、励起光が照射された蛍光物質から発せられる蛍光を受光する受光素子 12 と、蛍光物質を担持する蛍光担体が生体内に留置されることにより生体の表面に形成された凸部を受容する受容部 13 と、受容部 13 に受容された凸部に対して、発光素子 11 および受光素子 12 を位置決めする位置決め部 14 と、を有する。

明 細 書

発明の名称： 検知装置および検知方法

技術分野

[0001] 本発明は、生体内のアナライトの濃度を検知する検知装置および検知方法に関する。

背景技術

[0002] 医療の分野において、生体内のアナライトを検出し、その検出結果に基づいて患者や被検者の健康状態や病状を診断して診断結果を各種の処置を行うための指針として活用することが一般的に行われている。特に糖尿病治療においては、患者の血糖値制御のために生体内のグルコース濃度を連続的に長期に亘ってモニタリングすることが推奨されており、従来からこの種のアナライトの検出および診断が採用されている。

[0003] グルコースのようなアナライトに関するデータを取得する方法として、たとえば、一定時間おきにサンプルとなる血液を採取して計測を行う方法を採用することがあるが、この方法では、採血をする作業の手間が掛かるうえに、採血による痛みが伴う。

[0004] 上記のような問題を解決する方法として、たとえば、下記の特許文献1に示されるような生体内に留置可能なアナライト計測用センサを用いる方法が考えられる。このセンサは、生体内のアナライトに反応して、アナライトの濃度に応じた光量の光を発するように構成されている。このため、発せられた光の光量を計測することにより、アナライトの濃度に関するデータを取得することができる。このようなセンサを用いれば、採血する作業を省くことができ、採血による方法で生じ得る問題は解決され则认为られる。

[0005] しかしながら、このセンサには、発光を励起するための放射線を発生させる放射線源や、アナライトを検知するための検知器および各種の処理を行うために設けられた電子回路素子が内部に組み込まれており、これらの各構成要素を生体内に導入および留置しなければならない。通常の使用状態におい

ては特に問題は生じないと考えられるが、生体への影響を考慮すると、長期に亘る生体内への留置には不向きであるといえる。また、生体内へ導入するために生体を切開する必要があるため、侵襲性を可能な限り抑えるという課題については十分な対応ができない。

[0006] 一方、下記の特許文献2および特許文献3には、生体内のアナライトに反応してアナライトの濃度に応じた光量の蛍光を発する蛍光物質を利用した計測方法が提案されている。これらの方法では、生体内に蛍光物質を導入した状態で生体外から蛍光物質に励起光を照射し、励起された蛍光の光量を生体外において観測している。したがって、生体内には蛍光物質以外の計測に要する各種の構成要素を導入する必要がなく、特許文献1に記載されたセンサを利用する場合に比べて、生体への負担を軽減することができる。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特表2002-523774号公報

特許文献2：特表2003-508186号公報

特許文献3：国際公開第98/22820号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 上記の特許文献2および特許文献3に記載された方法では、蛍光物質から発せられる蛍光の受光量を確保するため、受光素子を生体の表面に密着させることが好ましい。しかしながら、生体の表面に受光素子を密着させると、圧力により生体内の蛍光物質が移動してしまい、かえって測定精度が低下してしまうという問題がある。

[0009] そこで、本発明は、計測による生体への負担を軽減しつつ、経時的なアナライトの濃度の計測精度の向上を図ることができる検知装置および検知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

[0010] 本発明に係る検知装置は、生体内のアナライトと反応し励起光を受けて前記アナライトの濃度に応じた蛍光を発する蛍光物質を利用して、前記アナライトの濃度を検知する検知装置であって、前記生体内に留置された前記蛍光物質に前記励起光を照射する発光素子と、前記励起光が照射された前記蛍光物質から発せられる前記蛍光を受光する受光素子と、前記蛍光物質を担持する蛍光担体が前記生体内に留置されることにより前記生体の表面に形成された凸部を受容する受容部と、前記受容部に受容された前記凸部に対して、前記発光素子および前記受光素子を位置決めする位置決め部と、を有する。

[0011] 本発明に係る検知方法は、生体内のアナライトと反応し励起光を受けて前記アナライトの濃度に応じた蛍光を発する蛍光物質を利用して、前記アナライトの濃度を検知する検知方法であって、前記蛍光物質を担持する蛍光担体が前記生体内に留置されることにより前記生体の表面に形成された凸部を受容部により受容しつつ、前記受容部に受容された前記凸部に対して位置決め部により位置決めされた発光素子により、前記生体内に留置された前記蛍光物質に前記励起光を照射し、前記凸部に対して前記位置決め部により位置決めされた受光素子により、前記励起光が照射された前記蛍光物質から発せられる前記蛍光を受光する。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、受容部により凸部を受容することにより蛍光物質を担持する蛍光担体の移動が規制され、蛍光物質と発光素子と受光素子とを相互に位置決めした状態で計測を行うことが可能となる。このため、経時的なアナライトの濃度の計測精度を向上することができる。また、発光素子および受光素子が生体の外部に配置されるため、計測による生体への負担を軽減することができる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]本発明の第1実施形態に係る検知装置の概略構成を示す斜視図である。
[図2]図1に示される検知装置が適用されたグルコース濃度監視システムの概略構成を示すブロック図である。

[図3]図3（A）は、生体に取り付けられた検知装置を示す概略正面図であり、図3（B）は、生体に取り付けられた検知装置を示す概略側面図である。

[図4]本発明の第2実施形態に係る検知装置の概略構成を示す正面断面図である。

[図5]本発明の第3実施形態に係る検知装置の概略構成を示す側面断面図である。

[図6]本発明の第4実施形態に係る検知装置が適用されたグルコース濃度監視システムの概略構成を示すブロック図である。

[図7]図1に示される検知装置による蛍光強度の測定結果と血糖値との関係を示す図である。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、図面を参照して、本発明の実施形態を説明する。なお、図面の寸法比率は、説明の都合上誇張されており、実際の比率とは異なる場合がある。

[0015] （第1実施形態）

図1は、本発明の第1実施形態に係る検知装置の概略構成を示す斜視図であり、図2は、図1に示される検知装置が適用されたグルコース濃度監視システムの概略構成を示すブロック図である。本実施形態に係る検知装置10は、生体内のグルコースと反応し励起光を受けてグルコース濃度に応じた蛍光を発する蛍光物質が担持された蛍光ハイドロゲル（以下、単に「蛍光ゲル」と称する）を利用して、血液中のグルコース濃度を検知する。

[0016] 図1に示すとおり、本実施形態に係る検知装置10は、皮下などの生体内に留置される蛍光ゲルに励起光を照射するLED（Light Emitting Diode）11と、励起光が照射された蛍光ゲルから発せられる蛍光を受光するPD（Photo Diode）12と、生体内に蛍光ゲルが留置されることにより生体表面に形成された凸部を受容する受容部13と、受容部13に受容された凸部に対してLED11およびPD12を位置決めする位置決め部14と、を有する。

[0017] LED11は、蛍光ゲルに励起光を照射する発光素子である。LED11

は、たとえば、波長405nmの励起光を蛍光ゲルに照射して、グルコース濃度に応じた光量の蛍光を蛍光ゲルから発生させる。

[0018] PD12は、蛍光ゲルから発せられる蛍光を受光する受光素子である。PD12は、励起光が照射された蛍光ゲルから発せられる蛍光（たとえば、波長488nm）を受光し、受光量に応じた大きさの電流を出力する。

[0019] 受容部13は、蛍光ゲルが皮下などの生体内に留置されることにより皮膚が盛り上がった結果、生体表面に形成された凸部を受容する。受容部13は、生体表面の凸部の両側にそれぞれ配置され当該凸部の移動を規制する一対のガイド部材13a, 13bから構成される。

[0020] 位置決め部14は、受容部13に受容されている凸部に対してLED11およびPD12を位置決めする。位置決め部14は、固定部14aと、固定部14aに対して回動可能な可動部14bとを備える。可動部14bは、ヒンジ15により固定部14aに対して回動可能に取り付けられている。また、可動部14bは、固定部14aと可動部14bとが被検部を挟持可能なように、押し付け部としてのバネ16により付勢されている。固定部14aおよび可動部14bには、LED11の発光面11aとPD12の受光面12aとが相互に対向するように、LED11およびPD12が配置されている。受容部13を構成するガイド部材13a, 13bは、可動部14bの下面に配置されるPD12の両側から下方に突出している。ガイド部材13a, 13bと可動部14bの下面とは、生体表面に形成された凸部がはめ込まれる溝Tを構成する。

[0021] 可動部14bには、基板17が内蔵されている。基板17には、電気回路171およびマイコン172が実装されている。電気回路171は、LED11を駆動するとともに、PD12からの出力信号を増幅する信号増幅部として機能する。マイコン172は、電気回路171により増幅されたアナログ信号をデジタル信号に変換するデータ変換部として機能し、変換したデジタル信号をPC20に送出する。PC20は、マイコン172から転送されたデジタル信号を処理して、グルコース濃度を算出する。

[0022] 以下、図3を参照して、生体に取り付けられた検知装置10について詳細に説明する。

[0023] 図3(A)は、生体に取り付けられた検知装置を示す概略正面図であり、図3(B)は、生体に取り付けられた検知装置を示す概略側面図である。

[0024] 本実施形態では、検知装置10を生体に取り付ける前に、生体Bの皮下に、板状の蛍光ゲルGが埋め込まれる。上述したとおり、蛍光ゲルGは、生体B内のグルコースと反応し励起光を受けてグルコース濃度に応じた光量の蛍光を発する。蛍光ゲルGは、留置針（不図示）を用いて、生体B内に導入される。蛍光ゲルGが、生体Bの表面近傍である皮下に埋め込まれることにより、生体Bの皮膚が盛り上がった結果、表面には、蛍光ゲルGの形状に倣うように凸部Pが形成される。

[0025] 本実施形態に係る検知装置10では、ガイド部材13a, 13bが生体Bの表面に形成された凸部Pを受容するように、固定部14aおよび可動部14bにより生体Bの被検部が挟み込まれる。ガイド部材13a, 13bの間隔は、蛍光ゲルGの幅Wと生体Bの皮膚の厚さを考慮して決定される。たとえば、板状の蛍光ゲルGの幅Wが1.3mmの場合、ガイド部材13a, 13bが構成する溝Tの幅は2mm程度に設定される。

[0026] バネ16によりガイド部材13a, 13bが凸部Pの両側の生体B表面に押し付けられることにより、凸部Pの左右方向（幅W方向）の移動が規制される。加えて、固定部14aおよび可動部14bが生体Bの被検部を上下から挟み込むことにより、左右方向の移動が規制された凸部Pに対して、LED11およびPD12がそれぞれ位置決めされる。PD12は、凸部Pの上面に密着するように位置決めされる。

[0027] PD12を凸部Pの上面に密着させる場合、圧力により凸部P（すなわち、生体内の蛍光ゲルG）が左右に移動するおそれがある。しかしながら、本実施形態の検知装置10では、ガイド部材13a, 13bにより凸部Pの左右方向の移動が規制されるため、PD12を凸部Pの上面に密着させても、凸部Pが移動することがない。

[0028] そして、蛍光ゲルGとLED11とPD12とが位置決めされた状態で、生体B外のLED11から生体B内の蛍光ゲルGに対して励起光が照射される。本実施形態のLED11は、一定の時間（たとえば、5分）において蛍光ゲルGに対して励起光を短時間（たとえば、1秒）だけ照射する。励起光を照射された蛍光ゲルGは、グルコース濃度に応じた光量の蛍光を発する。蛍光ゲルGから発せられる蛍光は、生体B外のPD12により受光される。そして、PC20において、PD12により受光された蛍光の強度が算出されることにより、生体Bの血液中のグルコース濃度が求められる。

[0029] 以上のとおり、本実施形態の検知装置10によれば、蛍光ゲルGとLED11とPD12とを相互に位置決めした状態で計測が行われるため、経時的なグルコース濃度の計測精度を向上することができる。また、LED11およびPD12が生体Bの外部に配置されるため、計測による生体Bへの負担を軽減することができる。

[0030] また、本実施形態の検知装置10によれば、LED11から照射された励起光が蛍光ゲルGに吸収されるため、励起光を除去するための光学フィルタをPD12の受光面12aに設けることなく設計することが可能である。

[0031] また、本実施形態の検知装置10によれば、PD12の受光面12aとの密着性に優れた板状の蛍光ゲルが用いられるため、PD12が受光する蛍光の受光量が増大する。

[0032] また、本実施形態の検知装置10によれば、一定の時間において蛍光ゲルGに励起光を短時間だけ照射するため、蛍光ゲルGの劣化が抑制され、長期に亘るグルコース濃度のモニタリングが可能になる。

[0033] （第2実施形態）

なお、受容部は、位置決め部を兼ねることができる。図4は、本発明の第2実施形態に係る検知装置の概略構成を示す正面断面図である。

[0034] 図4に示すとおり、本実施形態に係る検知装置10では、ガイド部材13a、13bにLED11およびPD12が組み込まれている。LED11およびPD12は、LED11の発光面11aとPD12の受光面12aとが

相互に対向するように、ガイド部材 13 a, 13 b の内部に組み込まれている。

[0035] このような構成によれば、検知装置 10 が小型化される。また、LED 11 と PD 12 とが生体 B の同側の表面に配置されるため、検知装置 10 を生体 B の表面に貼り付けて使用することが可能になる。

[0036] また、LED 11 から照射された励起光が蛍光ゲル G に吸収されるため、励起光を除去するための光学フィルタを PD 12 の受光面 12 a に設けることなく設計することが可能である。

[0037] (第 3 実施形態)

次に、図 5 を参照して、本発明の第 3 実施形態に係る検知装置について説明する。

[0038] 図 5 は、本発明の第 3 実施形態に係る検知装置の概略構成を示す側面断面図である。図 5 に示すとおり、本実施形態の検知装置 10 では、LED 11 および PD 12 の両方が、可動部 14 b に備えられる。LED 11 および PD 12 は、板状の蛍光ゲル G の長手方向に沿って LED 11 および PD 12 が並ぶように配置される。PD 12 の受光面 12 a には、LED 11 からの励起光を遮断するための光学フィルタ 18 が設けられている。

[0039] このような構成によれば、検知装置 10 が小型化される。また、LED 11 と PD 12 とが生体 B の同側の表面に配置されるため、検知装置 10 を生体 B の表面に貼り付けて使用することが可能になる。

[0040] なお、LED 11 および PD 12 の個数および配列は、図 5 に示す例に限定されるものではなく、板状の蛍光ゲル G の長手方向に沿って、複数の LED 11 および PD 12 が交互に並ぶように配置されてもよい。

[0041] (第 4 実施形態)

本実施形態は、検知装置からの出力信号が無線送信される実施形態である。

[0042] 図 6 は、本発明の第 4 実施形態に係る検知装置が適用されたグルコース濃度監視システムの概略構成を示すブロック図である。図 6 に示すとおり、本

実施形態に係るグルコース濃度監視システムでは、PC20は、検知装置10と離隔配置されており、PC20には、無線受信機21が接続されている。検知装置10のマイコン172は、デジタル信号を無線送信する送信部として機能し、デジタル信号をPC20に向けて無線送信する。

[0043] このような構成によれば、検知装置10とPC20とを電氣的に接続する配線が省略されるため、検知装置10を取り付けたまま被検者が自由に行動することが可能となる。つまり、検知装置10の使い勝手が向上する。

[0044] 以上、本発明に係る検知装置を複数の実施形態を通じて説明したが、本発明に係る検知装置は、各実施形態に示される構成のみに限定されず、特許請求の範囲の記載に基づいて種々改変することができる。

[0045] たとえば、上述した第1～第4実施形態では、板状の蛍光ゲルが使用された。しかしながら、蛍光ゲルの形状は、板状に限定されるものではない。蛍光ゲルの形状としては、球状、多面体状、線状、もしくはこれらの中空形状、またはこれらを用いて構築した3次元構造等の種々の形状が適用され得る。なお、長期に亘る十分な蛍光の発光量を確保する見地から、蛍光ゲルは、500 μ m以上の長さの部位を有することが好ましい。

[0046] また、上述した第1～第4実施形態では、板状の蛍光ゲルに合わせて、一对のガイド部材により受容部が構成された。しかしながら、受容部の構成は、蛍光ゲルの形状に応じて種々変更される。たとえば、円板状の蛍光ゲルが用いられる場合には、ドーム形状や円筒形状の受容部が用いられる。

[0047] また、上述した第1～第4実施形態では、本発明の検知装置を利用してグルコース濃度を計測する場合を例に挙げて説明した。しかしながら、計測対象のアナライトは、グルコースに限定されるものではなく、乳酸等の種々の物質が計測され得る。

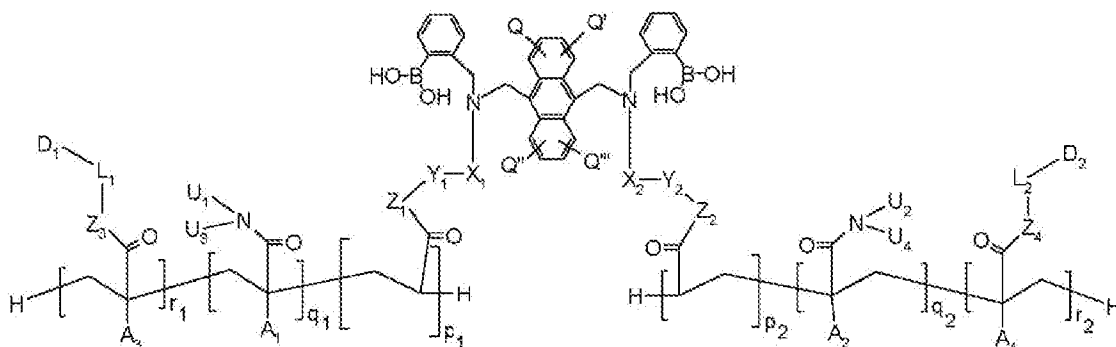
[0048] <蛍光ハイドロゲル>

以下、生体内に留置される蛍光ゲルについて説明する。蛍光ゲルは、下記化学式1で表される構造を有する蛍光ハイドロゲルであることができる。

[0049]

[化1]

(化学式 1)



[0050] 前記化学式 1 中、 X_1 および X_2 は同一または異なっていてもよく、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CH_2NR-$ 、 $-NR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SS-$ 、 $-NRCOO-$ 、 $-OCONR-$ 、および $-CO-$ からなる群より選択される少なくとも 1 種の置換基を含んでいてもよい炭素数 1～30 のアルキレン基であり、この際、 R は、水素原子、または置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基である。

[0051] Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は同一または異なっていてもよく、 $-O-$ または $-NR'-$ であり、この際 R' は、水素原子または置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基である。

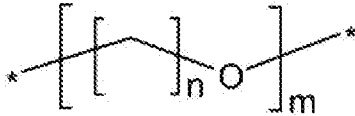
[0052] Q 、 Q' 、 Q'' 、 Q''' は同一または異なっていてもよく、水素原子、ヒドロキシ基、置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、炭素数 2～11 のアシル基、置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、ハロゲン原子を含む基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、カルボン酸アミド基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、または炭素数 1～10 のアルキルアミノ基であり、 Q および Q' ならびに Q'' および Q''' の少なくとも一方は、互いに結合して芳香環または複素環を形成してもよい。

[0053] Y_1 および Y_2 は、同一または異なっていてもよく、置換されていてもよい 2 価の有機残基または単結合であり、この際、 Y_1 および Y_2 の少なくとも一

方が、下記化学式 2 または下記化学式 3 で表される構造を含んでいてもよい。

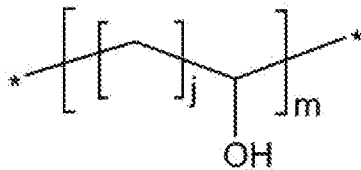
[0054] [化2]

(化学式 2)



[0055] [化3]

(化学式 3)



[0056] 前記化学式 2 および前記化学式 3 中、 n は 2 ～ 5 であり、 j は 1 ～ 5 であり、 m は 1 ～ 200 であり、 $*$ は結合点を表す。

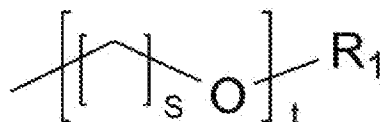
[0057] A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は同一または異なってもよく、水素原子またはメチル基である。

[0058] U_1 、 U_2 、 U_3 および U_4 は同一または異なってもよく、水素原子、または置換されているかもしくは非置換の炭素数 1 ～ 10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基である。

[0059] D_1 および D_2 は同一または異なってもよく、下記化学式 4 で表される基である。

[0060] [化4]

(化学式 4)



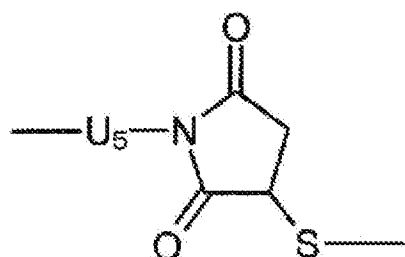
[0061] 前記化学式 4 中、 R_1 は水素原子または炭素数 1 ～ 10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基であり、この際、 R_1 は、 D_1 および D_2 が結合していない L_1 、 L_2 、 Z_1 または Z_2 と結合を形成してもよく、 s は 2 ～ 5 の整数であり、

t は 1 ～ 200 の整数である。

[0062] L_1 および L_2 は同一または異なってもよく、単結合、 $-U_5-$ 、 $-U_5-NR_2-$ 、 $-U_5-O-$ 、 $-U_5-S-$ 、 $-U_5-SS-$ 、 $-U_5-NR_2CO-$ 、 $-U_5-CONR_2-$ 、 $-U_5-OCO-$ 、 $-U_5-COO-$ 、下記化学式 5 で表される基、および下記化学式 6 で表される基からなる群より選択される基である。

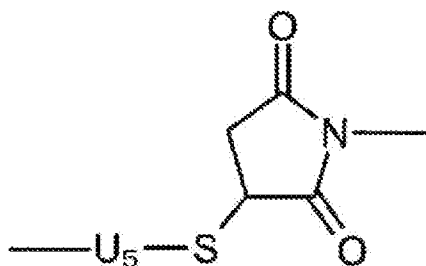
[0063] [化5]

(化学式 5)



[0064] [化6]

(化学式 6)



[0065] この際、 U_5 は置換されているかまたは非置換の炭素数 1 ～ 10 の直鎖状または分枝状のアルキレン基であり、 R_2 は水素原子または置換されているかもしくは非置換の炭素数 1 ～ 10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基である。

[0066] p_1 と q_1 とのモル比 ($p_1 : q_1$) および p_2 と q_2 とのモル比 ($p_2 : q_2$) は、1 : 50 ～ 1 : 6,000 である。

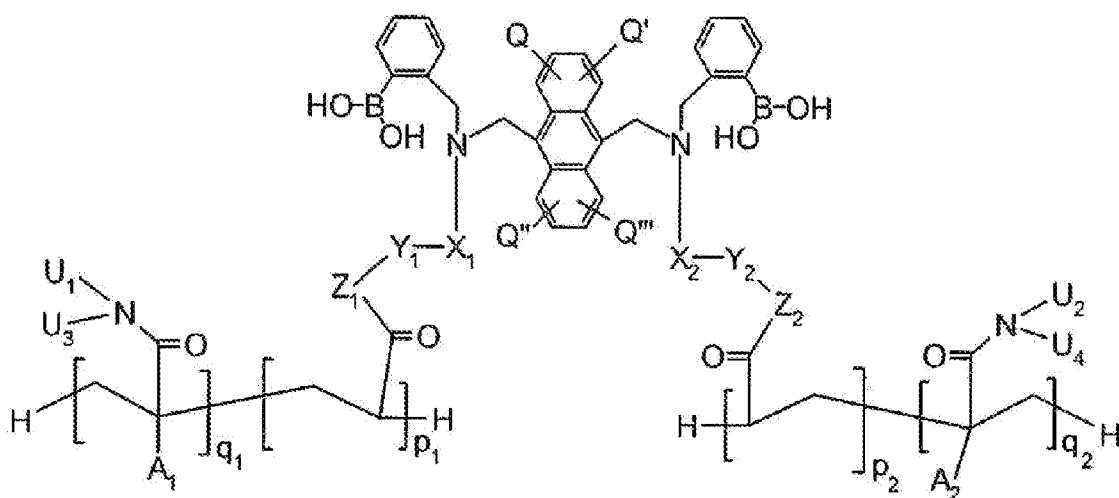
[0067] p_1 と r_1 とのモル比 ($p_1 : r_1$) および p_2 と r_2 とのモル比 ($p_2 : r_2$) は、1 : 5 ～ 1 : 3,000 である。

[0068] あるいは、蛍光ゲルは、下記化学式 7 で表される構造を有する蛍光ハイド

ロゲルファイバーであることができる。

[0069] [化7]

(化学式 7)



[0070] 前記化学式 7 中、 X_1 および X_2 は同一または異なってもよく、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CH_2NR-$ 、 $-NR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SS-$ 、 $-NRCOO-$ 、 $-OCONR-$ 、および $-CO-$ からなる群より選択される少なくとも 1 種の置換基を含む炭素数 1～30 のアルキレン基であり、この際、R は、水素原子、または置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基である。

[0071] Z_1 および Z_2 は同一または異なってもよく、 $-O-$ または $-NR'$ であり、この際、 R' は水素原子または置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基である。

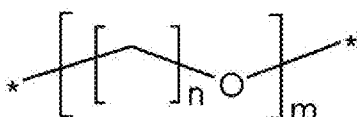
[0072] Q 、 Q' 、 Q'' 、 Q''' は同一または異なってもよく、水素原子、ヒドロキシ基、置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、炭素数 2～11 のアシル基、置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、ハロゲン原子を含む基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、カルボン酸アミド基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、または炭素数 1～10 のアルキルアミノ基であり、 Q および Q' ならびに Q'' および Q''' の少

なくとも一方は、互いに結合して芳香環または複素環を形成してもよい。

[0073] Y_1 および Y_2 は、同一または異なってもよく、置換されていてもよい 2 価の有機残基であり、この際、 Y_1 および Y_2 の少なくとも一方が、下記化学式 8 または下記化学式 9 で表される構造を含んでいてもよい。

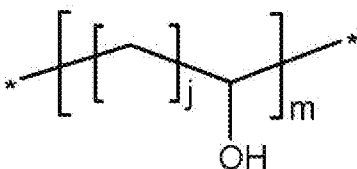
[0074] [化8]

(化学式 8)



[0075] [化9]

(化学式 9)



[0076] 前記化学式 8 および前記化学式 9 中、 n は 2 ～ 5 であり、 j は 1 ～ 5 であり、 m は 1 ～ 200 であり、 $*$ は結合点を表す。

[0077] A_1 および A_2 は同一または異なってもよく、水素原子またはメチル基である。

[0078] U_1 、 U_2 、 U_3 および U_4 は同一または異なってもよく、水素原子、または置換されているかもしくは非置換の炭素数 1 ～ 10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基である。

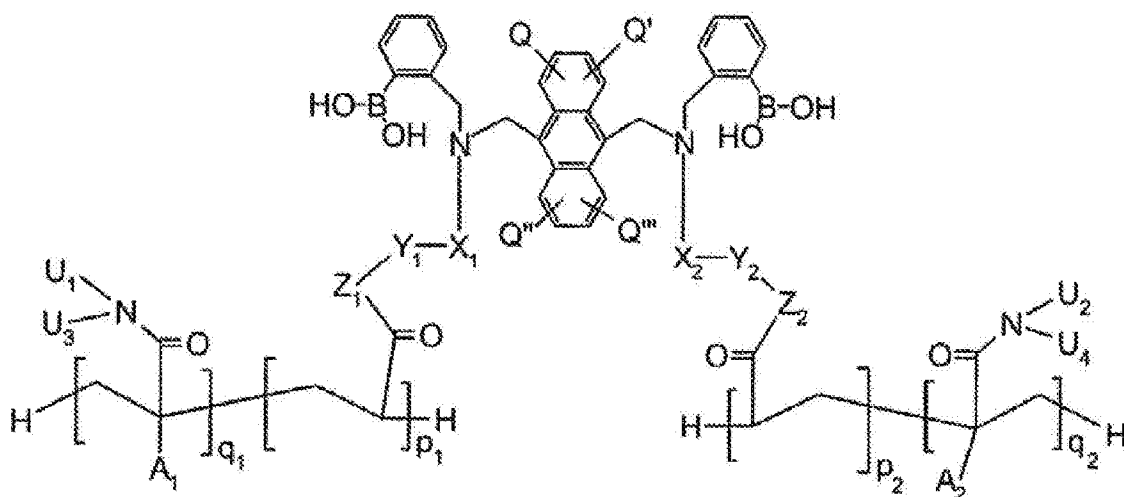
[0079] p_1 と q_1 とのモル比 ($p_1 : q_1$) および p_2 と q_2 とのモル比 ($p_2 : q_2$) は、1 : 50 ～ 1 : 6,000 である。

[0080] あるいは、蛍光ゲルは、下記化学式 10 で表される構造を有する蛍光ハイドロゲルビーズであることができる。

[0081]

[化10]

(化学式 10)



[0082] 前記化学式 10 中、 X_1 および X_2 は同一または異なってもよく、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CH_2NR-$ 、 $-NR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SS-$ 、 $-NRCOO-$ 、 $-OCONR-$ 、および $-CO-$ からなる群より選択される少なくとも 1 種の置換基を含む炭素数 1～30 のアルキレン基であり、この際、 R は、水素原子、または置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基である。

[0083] Z_1 および Z_2 は同一または異なってもよく、 $-O-$ または $-NR'$ であり、この際、 R' は水素原子または置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基である。

[0084] Q 、 Q' 、 Q'' 、 Q''' は同一または異なってもよく、水素原子、ヒドロキシ基、置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、炭素数 2～11 のアシル基、置換されているかもしくは非置換の炭素数 1～10 の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、ハロゲン原子を含む基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、カルボン酸アミド基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、または炭素数 1～10 のアルキルアミノ基であり、 Q および Q' ならびに Q'' および Q''' の少

なくとも一方は、互いに結合して芳香環または複素環を形成してもよい。

[0085] Y_1 および Y_2 は、同一または異なってもよく、置換されていてもよい 2 価の有機残基である。

[0086] A_1 および A_2 は同一または異なってもよく、水素原子またはメチル基である。

[0087] U_1 、 U_2 、 U_3 および U_4 は同一または異なってもよく、水素原子、または置換されているかもしくは非置換の炭素数 1 ～ 10 の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基である。

[0088] p_1 と q_1 とのモル比 ($p_1 : q_1$) および p_2 と q_2 とのモル比 ($p_2 : q_2$) は、1 : 50 ～ 1 : 6,000 である。

[0089] 蛍光物質は上記に限定されるものではなく種々の物質を用いることができる。また、蛍光担体についても、蛍光物質を共有結合したハイドロゲルに限定されることなく、蛍光物質を閉じ込めたものも用いることができる。

[0090] 蛍光担体の形状は、特に限定されるものではないが、500 μ m の寸法を有することが好ましい。皮膚を介して検知装置を装着するのが容易となる。より好ましくは、その断面の短径が 0.1 mm から 2.0 mm、長径が 0.2 mm から 10 mm である。さらに好ましくは、短径が 0.3 mm から 1.4 mm、長径が 0.5 mm から 3.0 mm である。また、長さは、5 mm から 30 mm が好ましく、7 mm から 15 mm がより好ましい。

実施例

[0091] 以下、実施例を用いて本発明の実施形態をより詳細に説明する。しかしながら、本発明は、本実施例によって何ら限定されるものではない。

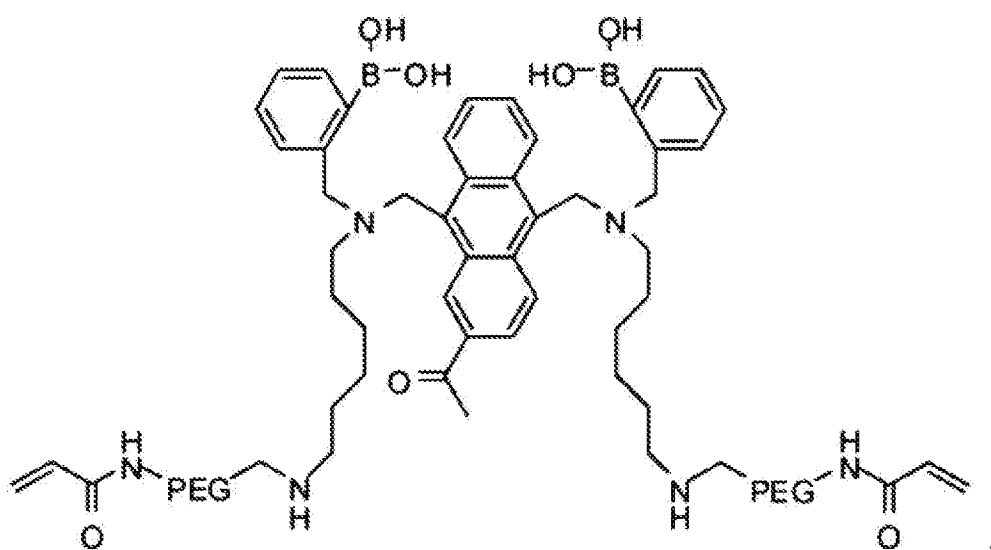
[0092] (蛍光担体の作成)

下記化学式 11 に示す化合物、アクリルアミドおよびメチレンビスアクリルアミドを用いて、蛍光ゲル（蛍光担体）を作成し、縦 1.0 mm、横 1.4 mm、長さ 10 mm に成形した。

[0093]

[化11]

(化学式 1 1)

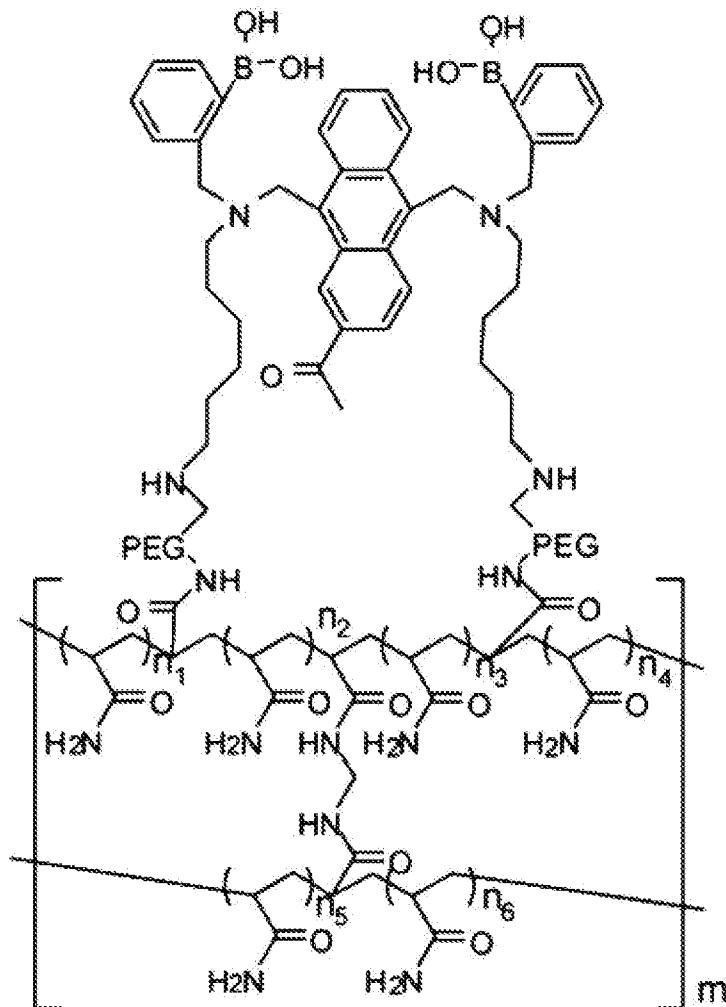


[0094] 作成された蛍光ゲルの一例としては、下記化学式 1 2 に示す構造が挙げられる。

[0095]

[化12]

(化学式 1 2)



[0096] (糖負荷試験)

上記で作成した蛍光ゲルを留置針の針管内に挿入した後、麻酔化のラット耳朶の皮下に挿入した。留置針を挿入後、中実針を前記留置針の後端より挿入し、針管内で蛍光ゲルに当接させた状態で、留置針のみを後退させることにより、蛍光ゲルを皮下に留置した。

[0097] 蛍光ゲルが挿入された麻酔下のラットに対して第1実施形態に係る検知装置を装着し、蛍光ゲルから発せられる蛍光の強度を連続的に測定した。同時に、所定の時間間隔（5分間隔）でラットの血液を採取して血糖値を測定した。ラットには、測定開始時点から40分経過後にグルコースを投与し、65分経過後にインスリンを投与して血糖値を変動させた。

[0098] 図7は、検知装置による蛍光強度の測定結果と血糖値との関係を示す図である。図7の横軸は時間であり、縦軸は血糖値および蛍光強度である。蛍光強度は、PD12の出力電流を電圧値に変換した値である。

[0099] 図7に示すとおり、血糖値は、グルコースの投入に応じて上昇し、インスリンの投入に応じて低下している。一方、蛍光強度も、グルコースの投入に応じて上昇し、インスリンの投入に応じて低下しており、血糖値の変化に追従していることが分かる。したがって、本発明の検知装置により、グルコース濃度を精度よく測定できることが確認された。

[0100] 本出願は、2012年7月10日に出願された日本国特許出願第2012-155082号に基づいており、その開示内容は、参照により全体として引用されている。

符号の説明

- [0101] 10 検知装置、
11 LED、
12 PD、
13 受容部、
13a, 13b ガイド部材、
14 位置決め部、
14a 固定部、
14b 可動部、
15 ヒンジ、
16 バネ、
17 基板、
171 電気回路、
172 マイコン、
18 光学フィルタ、
B 生体、
G 蛍光ゲル、

P 凸部。

請求の範囲

- [請求項1] 生体内のアナライトと反応し励起光を受けて前記アナライトの濃度に応じた蛍光を発する蛍光物質を利用して、前記アナライトの濃度を検知する検知装置であって、
- 前記生体内に留置された前記蛍光物質に前記励起光を照射する発光素子と、
- 前記励起光が照射された前記蛍光物質から発せられる前記蛍光を受光する受光素子と、
- 前記蛍光物質を担持する蛍光担体が前記生体内に留置されることにより前記生体の表面に形成された凸部を受容する受容部と、
- 前記受容部に受容された前記凸部に対して、前記発光素子および前記受光素子を位置決めする位置決め部と、を有する検知装置。
- [請求項2] 前記位置決め部は、前記蛍光担体を挟んで前記発光素子および前記受光素子が相互に対向するように、前記発光素子および前記受光素子を位置決めする、請求項1に記載の検知装置。
- [請求項3] 前記受容部は、前記位置決め部を兼ねている、請求項2に記載の検知装置。
- [請求項4] 前記位置決め部は、前記生体の表面上に前記発光素子および前記受光素子が並ぶように、前記発光素子および前記受光素子を位置決めする、請求項1に記載の検知装置。
- [請求項5] 前記蛍光物質を担持する蛍光担体の形状は、球状、多面体状、線状、板状、もしくはこれらの中空形状、またはこれらを用いて構築した3次元構造うちの少なくとも一つを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の検知装置。
- [請求項6] 前記蛍光担体は、 $500\mu\text{m}$ 以上の長さの部位を有する、請求項5に記載の検知装置。
- [請求項7] 前記発光素子および前記受光素子は、複数備えられている、請求項1～6のいずれか1項に記載の検知装置。

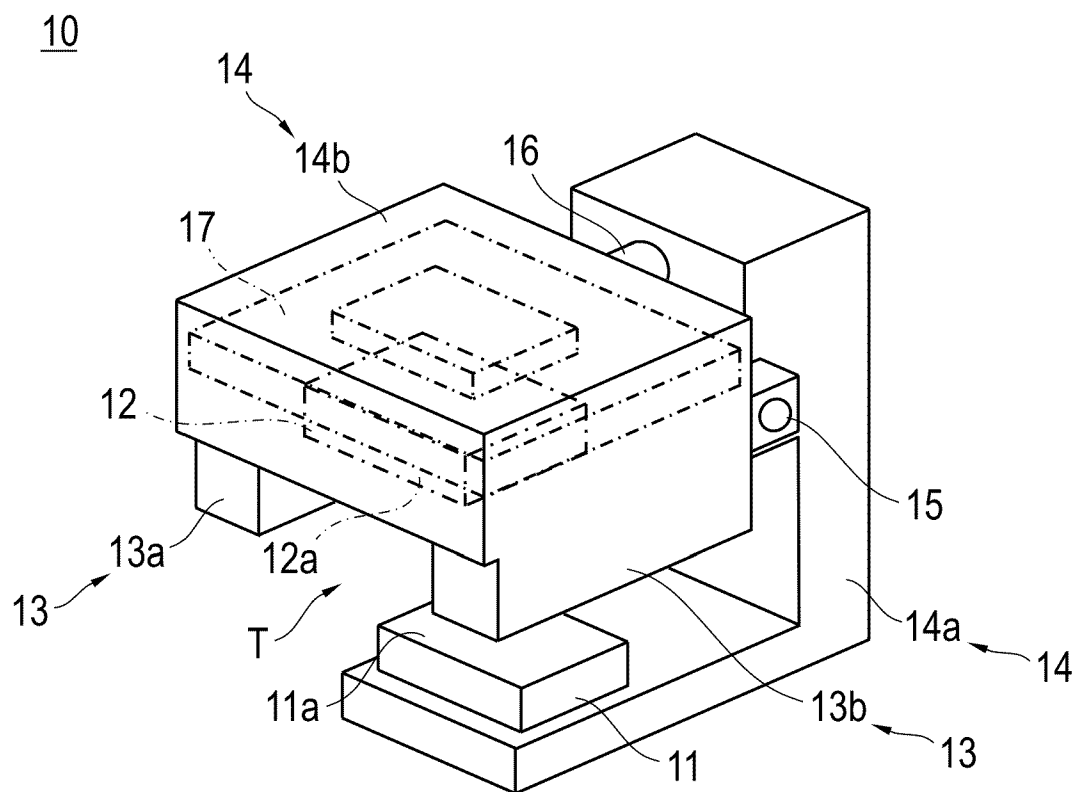
[請求項8] 前記受容部を生体の表面に対して押し付ける押し付け部をさらに有する、請求項1～7のいずれか1項に記載の検知装置。

[請求項9] 前記受光素子から出力される信号を無線送信する送信部をさらに有する、請求項1～8のいずれか1項に記載の検知装置。

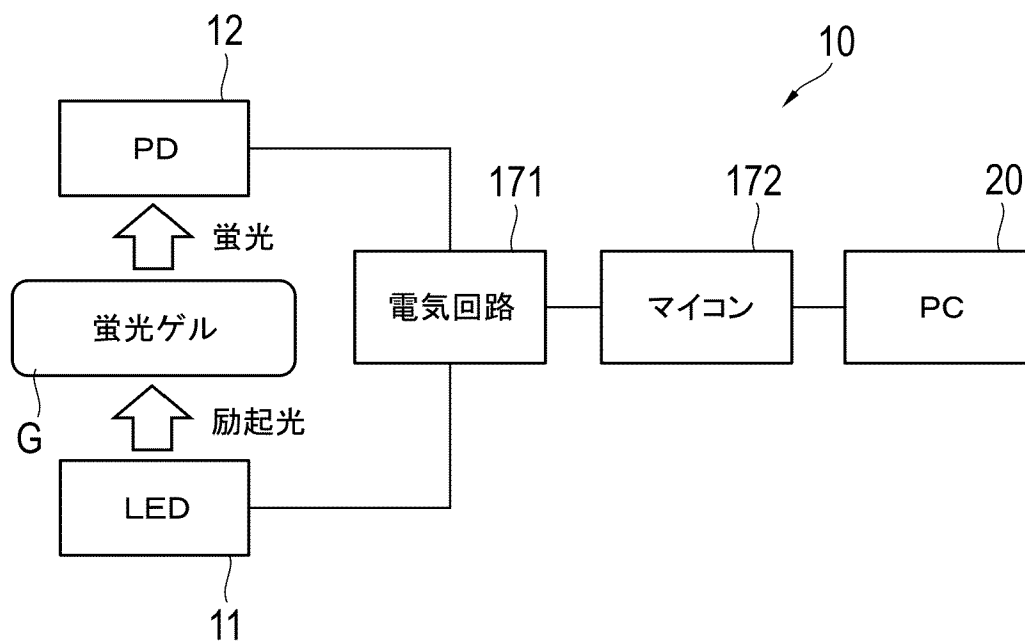
[請求項10] 生体内のアナライトと反応し励起光を受けて前記アナライトの濃度に応じた蛍光を発する蛍光物質を利用して、前記アナライトの濃度を検知する検知方法であって、

前記蛍光物質を担持する蛍光担体が前記生体内に留置されることにより前記生体の表面に形成された凸部を受容部により受容しつつ、前記受容部に受容された前記凸部に対して位置決め部により位置決めされた発光素子により、前記生体内に留置された前記蛍光物質に前記励起光を照射し、前記凸部に対して前記位置決め部により位置決めされた受光素子により、前記励起光が照射された前記蛍光物質から発せられる前記蛍光を受光する、検知方法。

[図1]

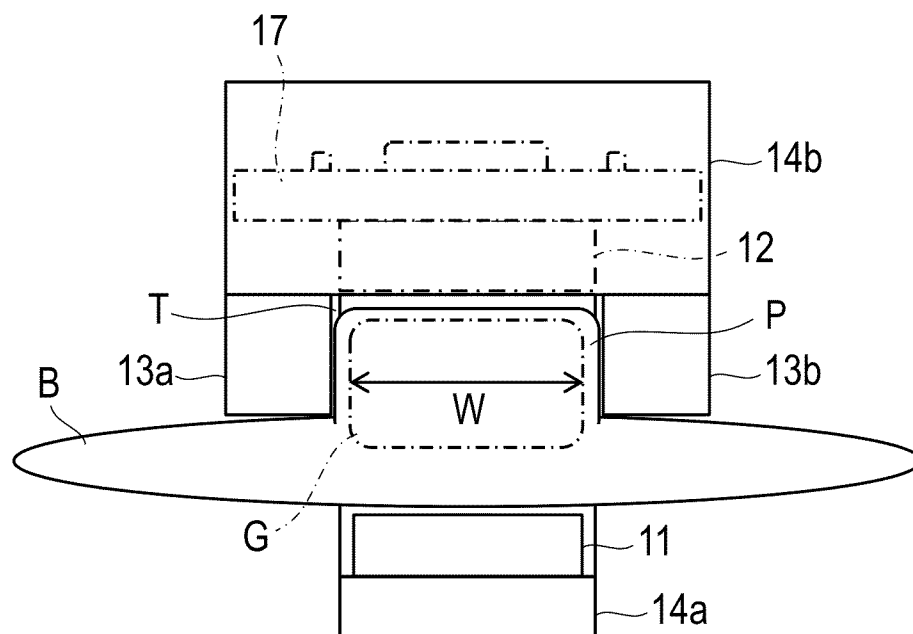


[図2]

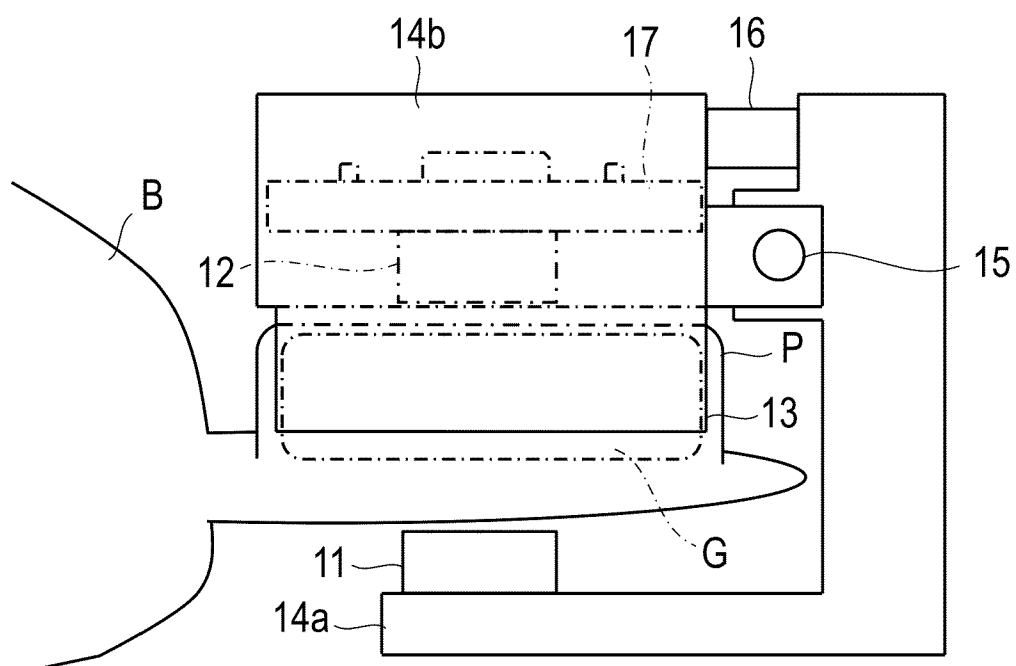


[図3]

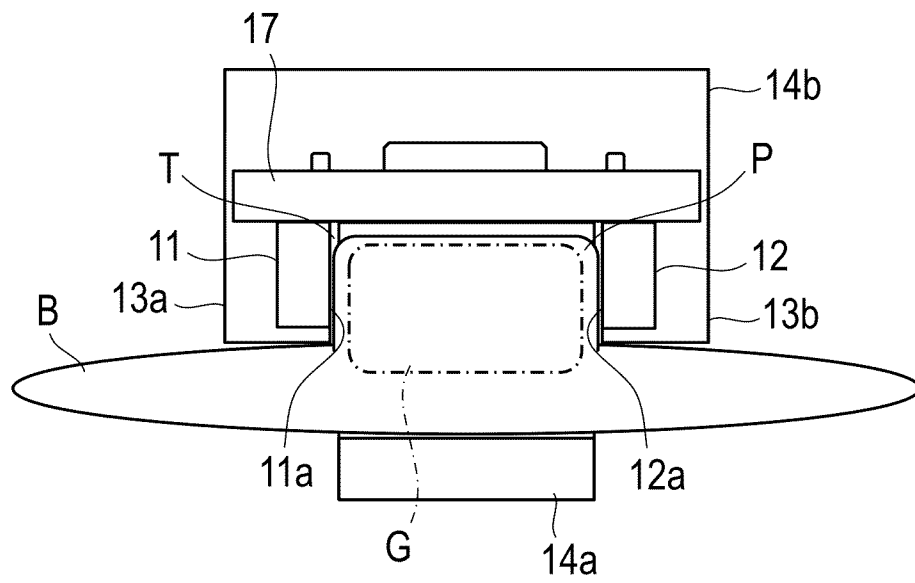
(A)



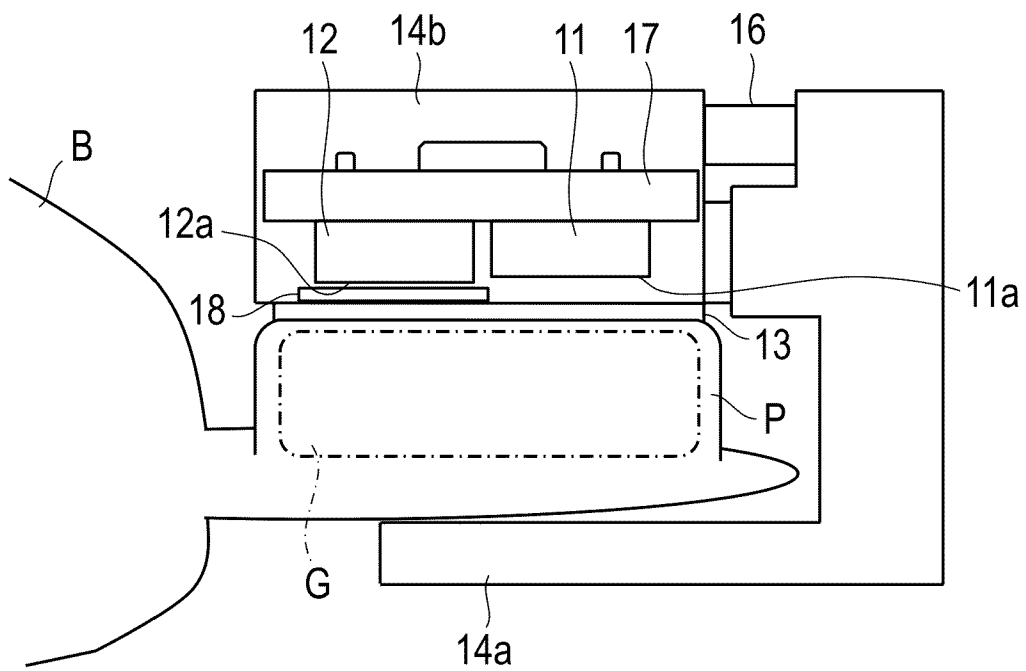
(B)



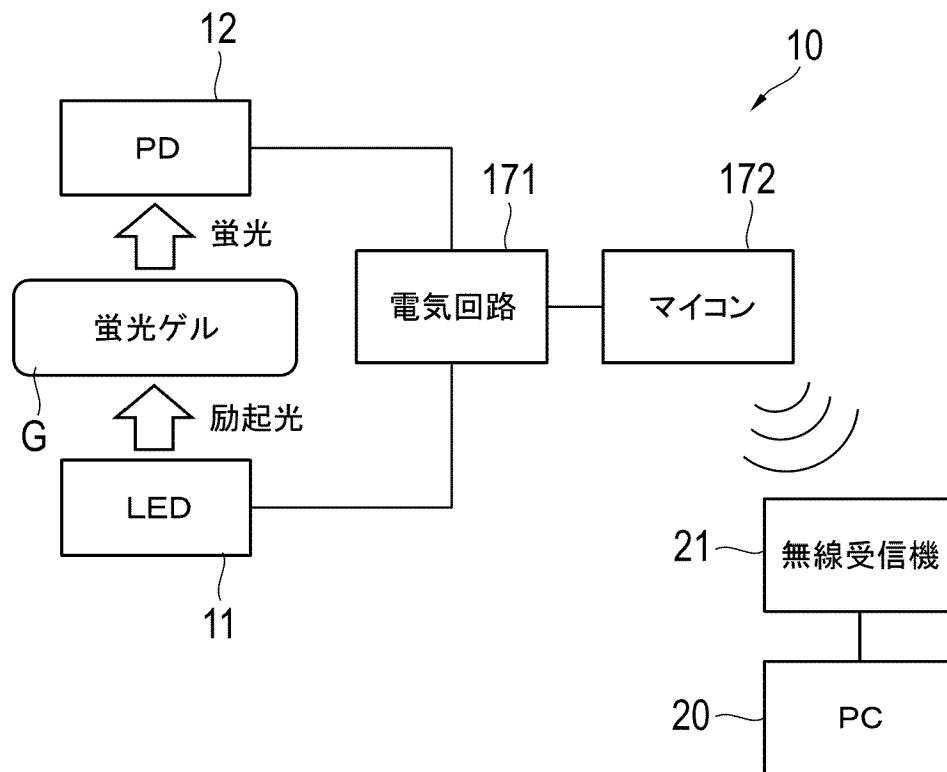
[図4]



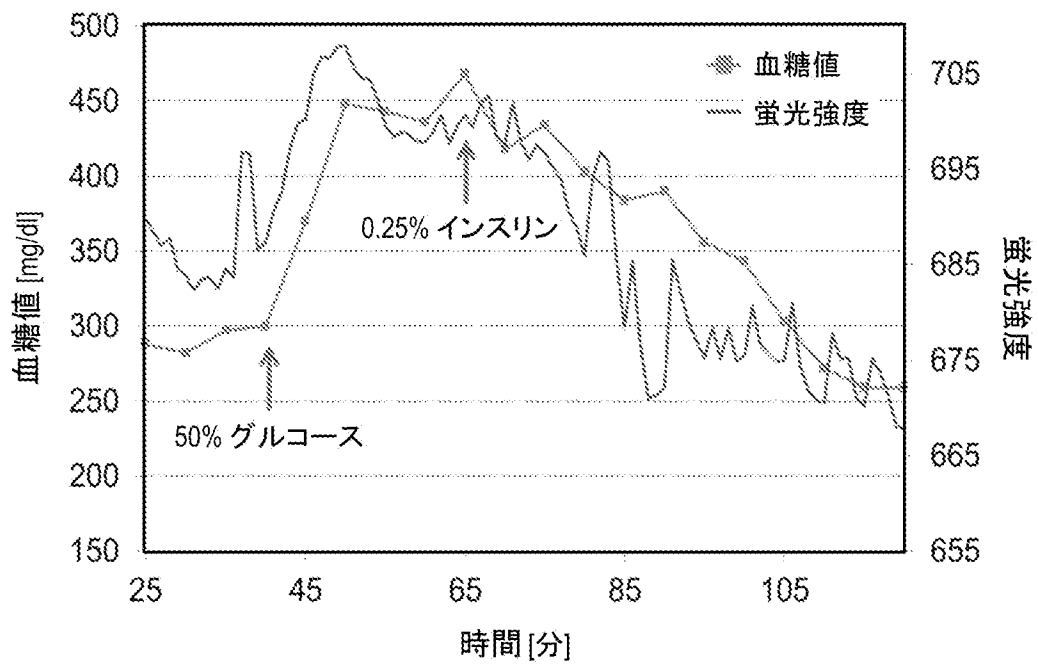
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/068669

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B5/1477(2006.01) i, G01N21/64(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)

A61B5/1477, G01N21/64

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 1996-2013

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

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.
X	JP 2007-044512 A (Lifescan, Inc.), 22 February 2007 (22.02.2007), paragraphs [0016], [0027], [0057] to [0063]; fig. 13 & US 2007/0038046 A1 & EP 1752086 A2 & CA 2555515 A & CN 1911169 A & SG 130100 A & IL 177065 D & AU 2006203167 A	1-10
A	US 2003/0050542 A1 (Reihl et al.), 13 March 2003 (13.03.2003), paragraph [0037]; fig. 3 & WO 2001/066005 A1 & DE 10011284 A & AU 3355601 A	1-10

☒ 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
31 July, 2013 (31.07.13)

Date of mailing of the international search report
13 August, 2013 (13.08.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/068669

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 07-299043 A (Sanyo Electric Co., Ltd.), 14 November 1995 (14.11.1995), paragraph [0014]; fig. 1 (Family: none)	7

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
Int.Cl. A61B5/1477 (2006.01)i, G01N21/64 (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. A61B5/1477, G01N21/64

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 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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
X	JP 2007-044512 A（ライフスキャン・インコーポレイテッド） 2007.02.22, 【0016】；【0027】；【0057】－【0063】；【図13】 & US 2007/0038046 A1 & EP 1752086 A2 & CA 2555515 A & CN 1911169 A & SG 130100 A & IL 177065 D & AU 2006203167 A	1-10
A	US 2003/0050542 A1 (Reihl et al.) 2003.03.13, [0037], Fig. 3 & WO 2001/066005 A1 & DE 10011284 A & AU 3355601 A	1-10

☒ 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

3 1 . 0 7 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 3 . 0 8 . 2 0 1 3

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）

福田 裕司

2 Q

9 1 0 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 9 2

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	JP 07-299043 A (三洋電機株式会社) 1995. 11. 14, 【0014】 , 【図 1】 (ファミリーなし)	7