(19)日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11)国際公開番号
WO2006/043359

発行日 平成20年5月22日(2008.5.22)
(43)国際公開日 平成18年4月27日(2006.4.27)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A61K 49/00	(2006.01)	A61K 49/00	C	4C085
A61B 8/00	(2006.01)	A61B 8/00		4C601

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

出願番号	特願2006-542255(P2006-542255)
(21)国際出願番号	PCT/JP2005/014302
(22)国際出願日	平成17年8月4日(2005.8.4)
(31)優先権主張番号	特願2004-307578(P2004-307578)
(32)優先日	平成16年10月22日(2004.10.22)
(33)優先権主張国	日本国(JP)

(71)出願人	000153498 株式会社日立メディコ 東京都千代田区外神田四丁目14番1号
(74)代理人	110000350 ポレール特許業務法人
(72)発明者	川畑 健一 日本国東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
(72)発明者	杉田 奈巳 日本国東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
(72)発明者	梅村 晋一郎 日本国東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】超音波造影剤

(57)【要約】
突沸の危険性が低く安全な超音波造影剤を提供するため、本発明の超音波造影剤は、生体への投与時に液体であり、少なくとも1種類の低沸点水不溶性物質(37°C以下の沸点をもつ)と少なくとも1種類の高沸点水不溶性物質(37°Cより高い沸点をもつ)とを有し、超音波照射による低沸点水不溶性物質の気化による超音波吸収により、高沸点水不溶性物質が二次的に気化し、造影効果を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項１】

３７°Ｃ以下の沸点をもつ少なくとも１種類の水不溶性物質と、３７°Ｃより高い沸点をもつ少なくとも１種類の水不溶性物質とを有し、生体への投与時に液体であり、超音波照射により気化し造影効果を示すことを特徴する超音波造影剤。

【請求項２】

請求項１に記載の超音波造影剤において、超音波照射による、３７°Ｃ以下の沸点をもつ前記水不溶性物質の気化による超音波吸収により、３７°Ｃより高い沸点をもつ前記水不溶性物が二次的に気化することを特徴する超音波造影剤。

【請求項３】

請求項１に記載の超音波造影剤において、３７°Ｃ以下の沸点をもつ前記水不溶性物質が、直鎖炭化水素、分岐炭化水素、直鎖ハロゲン化炭化水素、分岐ハロゲン化炭化水素の何れかであることを特徴とする超音波造影剤。

【請求項４】

請求項１に記載の超音波造影剤において、３７°Ｃより高い沸点をもつ前記水不溶性物質が、直鎖炭化水素、分岐炭化水素、直鎖ハロゲン化炭化水素、分岐ハロゲン化炭化水素の何れかであることを特徴とする超音波造影剤。

【請求項５】

請求項１に記載の超音波造影剤において、３７°Ｃより高い沸点をもつ前記水不溶性物質が、３７°Ｃ以下の沸点をもつ前記水不溶性物質の少なくとも１つの水素原子又はハロゲン原子を、アルキル基又はハロゲン化アルキル基に置換した構造を有することを特徴とする超音波造影剤。

【請求項６】

請求項１に記載の超音波造影剤において、３７°Ｃより高い沸点をもつ前記水不溶性物質が、３７°Ｃ以下の沸点をもつ前記水不溶性物質の少なくとも１つのハロゲン原子を水素原子に置換した構造を有することを特徴とする超音波造影剤。

【請求項７】

請求項１に記載の超音波造影剤において、界面活性剤を含むことを特徴とする超音波造影剤。

【請求項８】

請求項７に記載の超音波造影剤において、前記界面活性剤は、水溶性高分子を含む構造を有することを特徴とする超音波造影剤。

【請求項９】

請求項８に記載の超音波造影剤において、前記水溶性高分子は、ポリエチレングリコールを含むことを特徴とする超音波造影剤。

【請求項１０】

請求項１に記載の超音波造影剤において、前記水不溶性物質は、１ミリ秒以上２０ミリ秒以下のパルス波の超音波照射により気化することを特徴とする超音波造影剤。

【請求項１１】

請求項１に記載の超音波造影剤において、表面に、タンパク、抗原、ペプチド、多糖類の何れかが結合されたことを特徴とする超音波造影剤。

【請求項１２】

請求項１０に記載の超音波造影剤において、前記パルス波は、超音波強度が０．１～２０Ｗ／ｃｍ^{2}であることを特徴とする超音波造影剤。

【請求項１３】

請求項１に記載の超音波造影剤において、前記水不溶性物質は、超音波強度２０Ｗ／ｃｍ^{2}以上でかつ長さが１マイクロ秒以上１ミリ秒以下のパルス波の超音波照射により気化することを特徴とする超音波造影剤。

【請求項１４】

生体の静脈からの投与時に液体であり、少なくとも１種類の低沸点水不溶性物質（３７

°Ｃ以下の沸点をもつ）と少なくとも１種類の高沸点水不溶性物質（３７°Ｃより高い沸点をもつ）とを有する超音波造影剤を、前記生体に投与する工程と、パルス超音波の照射により、前記低及び高沸点水不溶性物質を気化させる工程とを有することを特徴とする造影方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、超音波診断装置と組み合わせて用いる超音波造影剤及びこれを用いる造影方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

Ｘ線ＣＴ、ＭＲＩ（核磁気共鳴イメージング装置）、超音波診断装置等の画像診断モダリティが医療現場で必須のツールになって久しい。これらの装置ではそれぞれ、生体内でのＣＴ値、スピン緩和時間、音響インピーダンスの違いを画像化する。これら物理的性質の違いが、専ら生体の構造（形態）を反映することから、これらの画像化は、「形態イメージング」と呼ばれる。これに対し、構造的には同じ組織であっても機能的に異なる状態にある部位の画像化を「機能イメージング」と呼ぶ。この機能イメージングの内、特にタンパク等の生体構成分子の存在状態の可視化は、「分子イメージング」と呼ばれることが多い。

【０００３】

分子イメージングは、発生・分化といった生命現象の解明や疾病の診断・治療への応用が期待されることから、現在最も注目を浴びている研究領域の一つである。分子イメージングでは、生体構成分子に選択性をもつ構造をもつ物質である「分子プローブ」を用いることが多く、この場合には、分子プローブに何らかの構造体を付加し検出可能とし、体内での分子プローブの分布を可視化する。腫瘍をターゲットする際の分子プローブの例が、非特許文献１に記載されている。ペプチド、抗体等のタンパクが主な分子プローブである。

【０００４】

分子プローブと化学的又は物理的に結合し、分子プローブの存在状態を画像診断装置上で可視化するための化学構造又は物質系は、造影剤又はレポータと呼ばれている。特に造影剤と呼ぶ時には、血流の状態を診断する目的で用いられることが多い。超音波診断装置においても超音波造影剤として造影剤は広く用いられている。現在もっぱら用いられる超音波造影剤は、数μｍの直径をもつ気泡である。超音波診断装置では、物質の音響インピーダンス（密度と音速の積）の異なる部位が可視化され、生体の音響インピーダンス（約１．5×10^{6}ｋｇ／m^{2}・ｓ）に比べてはるかに小さい値（約０．004×10^{6}ｋｇ／m^{2}・ｓ（空気））をもつ気泡は、生体中での可視化が容易である。さらには、数μｍの気泡は、診断用に用いられる数ＭＨｚ帯域の超音波に共振し、照射した超音波の高調波成分を生成するという性質をもつので、気泡からの信号のみを選択的に可視化することが可能となり、より高感度な造影が可能となっている。

【０００５】

超音波を用いた分子イメージングを実現するために、分子プローブと共に用いる超音波造影剤として、上記のように既に血流診断用に用いられている気泡に分子プローブを結合した構造の薬剤を用いることは極めて自然であり、特許文献１に記載のように、血栓選択性超音波造影剤が開発されている。また、非特許文献２に記載のように、新生血管選択性超音波造影剤も開発されている。また、非特許文献３に記載のように、音響インピーダンスが生体と異なる液体をカプセル化し、サイズをサブμｍまで小さくすることにより、血管から組織への移行を可能とした超音波造影剤に関する研究も行われている。

【０００６】

これらの手法の長所を併せた形の超音波造影剤として、特許文献２に記載のように、液体を界面活性剤により微粒子化した化合物を投与し、体内にて超音波照射により気化させ

るというタイプのものが考えられている。このタイプの超音波造影剤によれば、体内での滞留時間及び適用部位に関する制約が少なく、また、気体の状態で可視化するため、共振を利用した高感度な造影が可能であると考えられる。

【０００７】

【特許文献１】米国特許第６５２１２１１号明細書

【特許文献２】米国特許第５７１６５９７号明細書

【非特許文献１】Allen, Nature Rev. Cancer, 2, 750-763(2002)

【非特許文献２】Ellegala et al., Circulation, 108,336-341(2003)

【非特許文献３】Lanza et al., Circulation, 94, 3334-3340(1996)

【非特許文献４】Umemura et al., Proc. IEEE Ultrasonics Symposium, 2, 1311-1314(2001)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

従来技術のμmサイズの気泡を用いる超音波造影剤では、血管以外の造影を行うことはほぼ不可能であり、適用範囲が限られるという課題がある。さらに、マイクロバブルは、診断レベルの超音波強度でも破壊されてしまうため、一度造影されてしまうと破壊され、連続して造影することが困難である。また、バブル（気体）であることから、肺でのガス交換により体外へ排出され、血液中に十数分間しか滞留できないという課題がある。

【０００９】

非特許文献３に記載の手法によれば、血管以外の部位への適用も可能になるものと考えられ、血中での滞留時間も気体より長いことが期待される。しかし、微小な液体を用いるために、マイクロバブル超音波造影剤における共振現象は生じず、感度の点で不利であるという課題がある。

【００１０】

非特許文献４に記載のように、液体中に気泡が存在する状態において超音波照射を行うと、気泡による超音波吸収により系の超音波エネルギー吸収率が高くなり、吸収されたエネルギーは熱へと変換されるため、気泡の近辺では温度上昇が気泡がない場合に比べて高くなるという課題がある。

【００１１】

また、超音波加熱凝固治療やＲＦ加熱治療等低侵襲な加熱治療においては、患部の温度をリアルタイムでモニタリングしながら治療を行うことが望ましい。しかし、現在のところ低侵襲なモニタリング手法としては、ＭＲＩを用いる大掛かりな手法しか現実的ではなく、幅広い適用は難しい状況にある。簡便に使用できる温度モニタリング手法が必要とされている。

【００１２】

超音波を用いた分子イメージングを行うために、分子プローブと共に用いられる超音波造影剤の形態としては、上述のようにマイクロバブルを用いるもの、カプセル化した液体をそのまま用いるもの、カプセル化した液体を超音波により気化させて用いるものの３種類が考えられる。この中で、カプセル化した液体を超音波により気化させるタイプの超音波造影剤が、適用範囲、体内滞留時間、感度の点で優れていると考えられる。

【００１３】

上述のカプセル化した液体を投与し、超音波照射により気化させる超音波造影剤は、沸点３７°Ｃ以下の物質をレシチン等の界面活性剤によりエマルションとした構造を持っている。エマルション中で安定化された液体は、通常は、直径１μm以上となることから、サイズ的に大きすぎ、適用が血中に限定されてしまう。また、沸点３７°Ｃ以下の物質を、いわば、過飽和状態にして存在させているため、生体中で急激な圧力変化があった場合等に、突沸する可能性があり、安全性に関して課題がある。

【００１４】

さらに、沸点３７°Ｃ以下の物質を用いることから、通常６５°Ｃ以上を要する加熱治

療のモニタリング用の薬剤として用いることは困難であるという課題がある。
特許文献２に記載のパーフルオロペンタン等の１気圧において沸点が３７°Ｃ以下の物質を、レシチン（フォルファチジルコリン）等の界面活性物質で粒子化するという操作は、界面活性作用をもつ物質が、水中でミセル又はリポソームといった球状微粒子を作り、その際に水不溶性物質を内部に取り込むという性質を用いている。このため、取り込まれた水不溶性物質は、水と接する界面活性剤の相に囲まれている。これら界面活性剤との相互作用により、取り込まれた水不溶性物質分子の運動が制限を受けることになり、見かけ上加圧された状態になっている。この状態で超音波エネルギーを吸収すると、界面活性剤の相の一部が乱れ、その部位の近傍に存在する水不溶性物質の見かけの圧力が、常圧に近くなることにより気化が生じる。一部の水不溶性物質が気化すると、さらに界面活性剤の相の破壊が進み、ついには全体が気化する。かかる状況においては、例えば、体内でたまたま局所的に超音波造影剤の濃度が高まって気泡同士が融合する状態が生じると、界面活性剤の影響を受ける水不溶性物質濃度が低下し、突沸が生じる原因となる。

【００１５】

本発明の目的は、安全性の高い超音波を用いた分子イメージング用の超音波造影剤及びこれを用いる造影方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【００１６】

我々は、このような突沸が生じやすい状況を回避し、突沸が生じにくく安全な超音波造影剤を得るべく検討を行った。その結果、１気圧において３７°Ｃ以下の沸点をもつ水不溶性物質（以下、低沸点水不溶性物質と略記する）と、この物質と構造が類似し、１気圧において沸点が３７°Ｃより高い水不溶性物質（以下、高沸点水不溶性物質と略記する）とを混合し、それらをレシチン等の界面活性物質を用いて、微小粒子を形成すること、及び、低沸点水不溶性物質のみが気化する条件で超音波を照射し、気化した低沸点水不溶性物質が吸収した超音波エネルギーにより、高沸点水不溶性物質を気化させることにより、課題を達成できることを見出した。

【００１７】

本発明の超音波造影剤は、１気圧において３７°Ｃ以下の沸点をもつ少なくとも１種類の水不溶性物質（低沸点水不溶性物質）と、１気圧において３７°Ｃより高い沸点をもつ少なくとも１種類の水不溶性物質（高沸点水不溶性物質）とから構成され、生体への投与時には液体であり、超音波照射により気化し造影効果を示す。超音波照射による低沸点水不溶性物質の気化による超音波吸収により、高沸点水不溶性物質が二次的に気化される。低及び高沸点水不溶性物質は、１ミリ秒以上２０ミリ秒以下のパルス波の超音波照射により気化される。また、本発明の超音波造影剤は、界面活性剤を含み、界面活性剤は、水溶性高分子を含む構造をもっている。

【００１８】

低沸点水不溶性物質は、直鎖炭化水素、分岐炭化水素、直鎖ハロゲン化炭化水素、分岐ハロゲン化炭化水素の何れかであり、高沸点水不溶性物質は、直鎖炭化水素、分岐炭化水素、直鎖フッ化炭化水素、分岐フッ化炭化水素の何れかである。高沸点水不溶性物質は、低沸点水不溶性物質の少なくとも１つの水素原子又はハロゲン原子を、アルキル基又はハロゲン化アルキル基に置換した構造をもっている。高沸点水不溶性物質は、低沸点水不溶性物質の少なくとも１つのハロゲン原子を水素原子に置換した構造をもっている。

【００１９】

本発明の超音波造影剤は単体で診断用超音波造影剤として使用しても良い、さらに、表面に、タンパク、抗原、ペプチド、多糖類の何れかの結合物質が結合された診断用超音波造影剤として使用することもでき、この結合物質の生体内の疾病部位との結合により、分子イメージングが可能となる。また、本発明の造影剤にＭＲＩ用又はＰＥＴ用等の他のモダリティ用の造影作用をもつ構造を有する化学物質を、物理的又は化学的に結合させることにより、複モダリティ用造影剤として用いることも可能である。

【発明の効果】

【００２０】
本発明の超音波造影剤により、安全な診断・治療技術を提供できる。
【発明を実施するための最良の形態】
【００２１】
以下に本発明の実施例を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。
【００２２】
図１は、本発明の実施例の超音波造影剤の気化の原理を示す図であり、図１（ａ）は、従来技術の単物質系の超音波造影剤の気化の原理を示し、図１（ｂ）は、本発明の実施例の混合物系の超音波造影剤の気化の原理を示す図である。
【００２３】
図１（ａ）に示すように、従来技術の単物質系の超音波造影剤では、超音波エネルギーの吸収により液体から気体へと相変化を生じる。このため、超音波エネルギーに相当する熱エネルギー又は生体中における圧力変化等により容易に相変化を生じる。このことが、生体中での突沸の原因となる。
【００２４】
図１（ｂ）に示す本発明の実施例の混合物系では、まず、μｓｅｃ程度以上の超音波エネルギーの付与により、低沸点水不溶性物質が気化して、図１（ｂ）の左図の液体は、図１（ｂ）の中図に示すように、白丸で示される低沸点水不溶性物質の気体を含む、液体／気体相を生じるが、白丸で示される気体の近傍に存在する高沸点水不溶性物質との相互作用により、局所的な低沸点水不溶性物質の気体の濃度が単物質系の場合よりも低いままとなり、ばらばらの小さい気泡が生じる。ここで、非特許文献４に記載のように、微小気泡の生成により気泡近辺の超音波エネルギーのみかけの吸収係数が上昇することから、超音波照射を続けることにより、図１（ｂ）の右図に示すように、超音波エネルギーが蓄積され高沸点水不溶性物質が気化するに至る。図１（ｂ）の中図の状態（液体／気体相）に対して超音波照射を停止すると、図１（ｂ）の右図の状態には至らない。図１（ｂ）に示す左図の液体相から図１（ｂ）の右図に示す気体相への転換は、パルス超音波の照射を、１ｍｓｅｃ以上２０ｍｓｅｃ以下、例えば、数ｍｓｅｃ行なうことにより完了する。この高沸点不溶性物質の気化は、照射した超音波の作用そのものではなく、気化した低沸点水不溶性物質からなる気泡による超音波エネルギーの蓄積によるため、同等のエネルギーを体温変化や体内の圧力変化等により得ることは困難である。このことから、本発明の実施例の超音波造影剤によれば、超音波の照射部位のみで限定して、マイルドな条件下で、液体から気体への相変化を生じることが可能となる。
【００２５】
低沸点水不溶性物質及び高沸点水不溶性物質をそれぞれ複数種類から構成される超音波造影剤を使用する場合も、パルス超音波の照射により上記と同様にして、沸点の低い物質から順次気化されて、超音波造影剤は、図１（ｂ）の左図に示す液体の状態から図１（ｂ）の左図に示す気体の状態に、転換される。
【００２６】
本発明の実施例における低沸点水不溶性物質としては、特許文献２に記載のような、生体適合性が高く投与時に液体であり、１気圧における沸点が３７°Ｃ程度以下の物質であれば特に制限はない。造影に用いる超音波照射方法によっては複数の物質を用いることもできる。即ち、疾病部位の大きさ、種類等により、造影に要する時間に制限がある場合にも、パルス超音波の照射時間を調整することによって、造影が可能となる。
【００２７】
図２は、本発明の実施例において好適に使用できる低沸点水不溶性物質の例を１気圧での沸点と共に示す図である。図２に示すように、低沸点水不溶性物質は、炭素数１～５からなる。
【００２８】
図３は、本発明の実施例において好適に使用できる高沸点水不溶性物質の例を１気圧で

の沸点と共に示す図である。図３に示すように、高沸点水不溶性物質は、炭素数５～８からなる。

【００２９】

フッ素原子間の相互作用により、高沸点水不溶性物質との高い相互作用が期待できることから、低沸点水不溶性物質は、特に、フッ化炭化水素が好ましい。

【００３０】

また、低沸点水不溶性物質及び高沸点水不溶性物質のそれぞれ複数種類から構成される超音波造影剤を使用することができる。即ち、疾病部位の大きさ、種類等により、造影に要する時間に制限がある場合にも、造影の際に照射するパルス超音波の照射時間を調整することによって、造影が可能となる。例えば、疾病部位の大きさ、種類等に応じて、短時間での造影、ゆっくりと時間をかけた造影が可能となる。

【００３１】

本発明の実施例における高沸点水不溶性物質としては、上記の低沸点水不溶性物質との混和性及び相互作用の強さが重要であることから、化学構造がなるべく低沸点不溶性物質と類似することが求められる。このため、上記の低沸点水不溶性物質にアルキル基又はフッ化アルキル基等の疎水性官能基が付加された構造、又は、上記低の沸点水不溶性物質のフッ素原子の一部が水素に置換されたものが好ましい。目的に応じて複数の物質を用いることもできる。

【００３２】

また、本発明の実施例の超音波造影剤において、気化した低沸点水不溶性物質の超音波エネルギー吸収による高沸点水不溶性物質の気化を補助し、気化した成分を微小粒子化させる目的で、安定剤を加えることができる。安定剤としては、低沸点水不溶性物質及び高沸点不溶性物質双方と高い相互作用を有する物質が望ましい。安定剤としては水不溶性の高分子を含むことができる。

【００３３】

本発明の超音波造影剤は界面活性剤を含み、低沸点水不溶性物質と高沸点水不溶性物質の混合系が、界面活性剤によって包まれているが、界面活性剤としては、特許文献２に記載のような生体適合性の高い界面活性剤であれば特に制限はない。特に、生体への適合性の高いレシチンを含むことが好ましい。また、界面活性剤の一部をカルボン酸のハロゲン化塩、ＳＨ基を含むよう構成することができる。

【００３４】

また、本発明の実施例の超音波造影剤に、分子プローブと化学的又は物理的に結合して用いることも、超音波造影剤単体で用いることもできる。本発明の実施例の超音波造影剤に化学的又は物理的に結合して用いる分子プローブの実施形態は特に制限はなく、抗体（モノクローナル、ポリクローナル）、酵素、ビオチン、ストレプトアビジン等の一つ以上のタンパク、核酸分子（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ）、ペプチド類等を用いることが可能である。例えば、腫瘍を対象とする際には、非特許文献１に記載されているペプチドや抗体又は抗体の一部等を用いることが望ましい。

【００３５】

超音波造影剤単体で用いる際には、生体体内に投与された微粒子を捕捉する役割を担っている肝臓の網内系等に取り込まれる割合を減らす目的で、ポリエチレングリコール等の水溶性高分子を、超音波造影剤の表面に配置することができる。

【００３６】

以下の実施例において、グリセロールは、粘度調整剤として、α—トコフェロールは、酸化防止剤として、コレステロールは安定剤として、レシチンは、界面活性剤として、使用している。

【００３７】

（実施１）：パーフルオロペンタンとパーフルオロヘプタンとの混合物を含むミクロロエマルションにより構成される超音波造影剤

以下の成分を一緒にして、２０ｍｌの蒸留水をゆっくり添加しながら、ホモジナイザー

、ULTRA-TURRAX T25(Janke & Knukel, Staufen Germany)中にて、９５００ｒｐｍで氷温にて１分間ホモジナイズして、エマルションを得た。

【００３８】

グリセロール	２．０ｇ
α—トコフェロール	０．０２ｇ
コレステロール	０．１ｇ
レシチン	１．０ｇ
パーフルオロペンタン	Ｎｇ
パーフルオロヘプタン	（０．２−Ｎ）ｇ

但し、Ｎは０以上、０．２以下の値をもち、パーフルオロヘプタンは、０〜２ｇである。

【００３９】

このエマルションを、高圧乳化装置、Emulsiflex-C5(Avestin, Ottawa Canada)中で、２０ＭＰａにて高圧乳化処理を２分間行い、０．４μｍのメンブレンフィルターによりろ過した。以上の処理により、ほぼ透明のミクロエマルションを得た。得られたミクロエマルションの９８％以上が２００ｎｍ以下の直径をもつことが、動的散乱方式粒径分布計測装置、LB-550（堀場製作所、東京）による測定から確認できた。なお、目的により２００ｎｍより大きいエマルションを得る必要がある際には高圧乳化処理は省略できる。

【００４０】

図４は、本発明の実施例の超音波造影剤の粒径分布の一例を示す図である。図４に示すように、中心粒径０．０７μｍ、粒径約０．０２５μｍ〜０．２５μｍにわたり、中心粒径０．０７μｍをもつエマルションを得られている。得られたミクロエマルションを用いて、液体から気体への相変化を測定した結果の一例を、図５、図６を用いて、以下に説明する。

【００４１】

図５は、本発明の実施例において、超音波造影剤に超音波照射を行い撮像を行うための実験系の構成を示す図である。

【００４２】

以下実験の手順を説明する。まず、水槽１に３７°Ｃの脱気水２を満たす。支持具３−１に、固定具４−１、４−２を用いて超音波造影剤（ミクロエマルジョン）５を満たした内径２ｍｍのビニールチューブ６を固定する。支持具３−２に、超音波トランスデューサ７、診断用プローブ１１を支持して固定する。超音波造影剤５に対して、超音波トランスデューサ７を用いて、３ＭＨｚのパルス超音波(５ミリ秒ＯＮ／５５ミリ秒ＯＦＦ)を1秒間照射する。超音波トランスデューサ７は、波形発生器８、増幅器９により駆動される。超音波トランスデューサ７により超音波を照射中の超音波造影剤５の超音波画像を、超音波診断装置１０に接続された診断用プローブ１１を用いて取得する。なお、超音波診断装置は、日立メディコ製ＥＵＢ−８５００を、診断用プローブ１１は、日立メディコ製ＥＵＰ−５３（７．５ＭＨｚ）を用いた。

【００４３】

図６は、本発明の実施例の超音波造影剤に超音波を照射した場合に、超音波診断画像上で輝度変化を生じるのに必要な超音波強度閾値（以下、輝度変化閾値と略記する）、突沸を生じるのに必要な超音波強度閾値（以下、突沸閾値と略記する）を測定した結果の一例を示す図である。

【００４４】

図６は、本発明の実施例において、パーフルオロペンタンとパーフルオロヘプタンを含む超音波造影剤を用いて、パーフルオロペンタンとパーフルオロヘプタンの合計濃度に対する、パーフルオロペンタンの相対濃度を変化させた場合に、ミクロンレベルの気泡の生成により超音波画像上で輝度変化を生じるのに必要な超音波強度（診断用のμｍサイズの気泡の生成に必要な超音波強度に相当する）、突沸に相当するｍｍサイズの気泡の生成を生じる超音波強度の閾値（突沸閾値）を示している。ｍｍレベルの気泡の生成を画像上で

確認することにより、突沸閾値を求めた。
【００４５】
なお、超音波トランスデューサ７からの超音波照射条件を、１ミリ秒ＯＮ／５９ミリ秒ＯＦＦ、１０ミリ秒ＯＮ／４０ミリ秒ＯＦＦ、又は、２０ミリ秒ＯＮ／５０ミリ秒ＯＦＦに変化させた場合も、図６と同等の結果が得られた。輝度変化閾値に関しては、パーフルオロペンタンの相対濃度が低くなるに伴い、閾値が上昇する傾向が見られた。また、突沸閾値に関しては、パーフルオロペンタンの相対濃度が０及び１以外の場合、即ち、パーフルオロペンタンとパーフルオロヘプタンとの混合物を用いた場合には、ほぼ一定の値を示し、その値はパーフルオロヘプタン単独の場合（単物質系の超音波造影剤）の倍程度の値であった。
【００４６】
パーフルオロペンタンの相対濃度として、約０．６〜０．９の間の値を用いることにより、輝度変化を生じる超音波強度度閾値（輝度変化閾値）をほとんど変化させることなく、パーフルオロヘプタン単独の超音波造影剤に比較して、突沸閾値を倍にすることが可能である。
【００４７】
また、目的に応じて、パーフルオロペンタンの相対濃度として、約０．６以下の値を用いることも可能である。図６に示す結果により、低沸点水不溶性物質と高沸点水不溶性物質とを用いる、本発明の実施例の超音波造影剤により、生体中において突沸を生じにくく、また超音波診断像における輝度変化を生じる超音波強度を変化させることのできる、液体から気体への相変化を伴う超音波造影剤の効果は明らかである。
【００４８】
図７は、本発明の実施例の超音波造影剤を加温した場合に、超音波診断画像上で輝度変化を生じるのに必要な温度閾値を測定した結果の一例を示す図である。
【００４９】
図７は、図６の場合と同様に、パーフルオロペンタンとパーフルオロヘプタンを含む超音波造影剤を用いて、図５と同様の実験系を用いて、超音波トランスデューサ７からの出力を０とし、脱気水２の温度を変化させた時に、診断用プローブ１１によって得られる画像の輝度変化を生じる温度閾値を、パーフルオロペンタンとパーフルオロヘプタンの合計濃度に対する、パーフルオロペンタンの相対的な濃度を変化させて測定した結果の一例を示している。
【００５０】
図７に示すように、パーフルオロペンタンの相対濃度が上がるに従い、輝度変化を生じる温度閾値は低下する明らかな傾向が見られた。図７に示す結果から、パーフルオロペンタンとパーフルオロヘプタンの混合比率を変化させることにより、３０°Ｃ〜８０°Ｃの範囲の任意の温度で気泡生成を行うことが可能となる。
【００５１】
通常、超音波やＲＦを用いる加熱凝固治療では、タンパクを凝固させて治療効果を得ることから、６５°Ｃ以上に加熱することを目標としている。図７の結果より、パーフルオロヘプタンの相対濃度を約０．２に設定した超音波造影剤は、６５°Ｃに達した時に、気泡化して超音波画像上で検出することができる温度モニタリング用薬剤として作用する。即ち、超音波造影剤が導入された部位が、６５°Ｃに達したか否かを検出する温度モニタリング用薬剤として使用できる。また、熱に弱い部位が治療部位近辺にある等、通常よりもマイルドな加熱を行いたい場合や、加熱が一気に進みフィードバックをかけることが難しい場合等より低温でモニタリングしたい場合には、例えば、パーフルオロヘプタンの相対濃度を０．４に設定し、５５°Ｃで気化する温度モニタリング用薬剤の提供も可能となる。このように、図７に示すような温度閾値とパーフルオロヘプタンの相対濃度との関係に基づいて、モニタリングしたい温度に適した組成の超音波造影剤を作成することにより、超音波やＲＦを用いる加熱治療における温度モニタリングを行なうことができる。以上の結果より、本発明の超音波造影剤による温度モニタリングに関する効果は明らかである

。

【００５２】

なお、本実施例と同様の効果は、低沸点水不溶性物質と高沸点水不溶性物質の組み合わせとして、パールフオロペンタンとパーフルオロヘプタン、パーフルオロペンタンと２Ｈ，６Ｈパーフルオロペンタン、イソペンタンとヘキサン及びイソペンタンとヘプタンとを用いて得られた。

【００５３】

（実施例２）：パーフルオロペンタンと２Ｈ，３Ｈパーフルオロペンタンとの混合物を含むミクロエマルションにより構成される超音波造影剤

以下の成分を一緒にして、２０ｍｌの蒸留水をゆっくり添加しながら、ホモジナイザー、ULTRA-TURRAX T25(Janke & Knukel, Staufen Germany)中にて、９５００ｒｐｍで氷温にて１分間ホモジナイズして、エマルションを得た。

【００５４】

グリセロール	２．０ｇ
α—トコフェロール	０．０２ｇ
コレステロール	０．１ｇ
レシチン	１．０ｇ
パーフルオロペンタン	Ｎｇ
２Ｈ，３Ｈ－パーフルオロヘプタン	（０．２－Ｎ）ｇ

但し、Ｎは０以上、０．２以下の値をもち、２Ｈ，３Ｈ－パーフルオロヘプタンは０～０．２ｇである。

【００５５】

このエマルションを、高圧乳化装置、Emulsiflex-C5(Avestin, Ottawa Canada)中で、２０ＭＰａにて、高圧乳化処理を２分間行い、０．４μｍのメンブレンフィルターによりろ過した。以上の処理により、ほぼ透明のミクロエマルションを得た。得られたミクロエマルションの９８％以上が、２００ｎｍ以下の直径をもつことが、動的散乱方式粒径分布計測装置、LB-550（堀場製作所、東京）による測定から確認できた。

【００５６】

（実施例３）：イソペンタンとヘキサンとの混合物を含むミクロエマルションにより構成される超音波造影剤

以下の成分を一緒にして、２０ｍｌの蒸留水をゆっくり添加しながら、ホモジナイザー、ULTRA-TURRAX T25(Janke & Knukel, Staufen Germany)中にて、９５００ｒｐｍで氷温にて１分間ホモジナイズして、エマルションを得た。

【００５７】

グリセロール	２．０ｇ
α—トコフェロール	０．０２ｇ
コレステロール	０．１ｇ
レシチン	１．０ｇ
イソペンタン	Ｎｇ
ヘキサン	（０．２－Ｎ）ｇ

但し、Ｎは０以上、０．２以下の値をもち、ヘキサンは０～０．２ｇである。

【００５８】

このエマルションを、高圧乳化装置、Emulsiflex-C5(Avestin, Ottawa Canada)中で、２０ＭＰａにて高圧乳化処理を２分間行い、０．４μｍのメンブレンフィルターによりろ過した。以上の処理により、ほぼ透明のミクロエマルションを得た。得られたミクロエマルションの９８％以上が、２００ｎｍ以下の直径をもつことが、動的散乱方式粒径分布計測装置LB-550（堀場製作所、東京）による測定から確認できた。

【００５９】

（実施例４）：パーフルオロペンタンとパーフルオロヘキサンとの混合物を含みかつ高分子で被覆されたミクロエマルションにより構成される超音波造影剤

以下の成分を一緒にして、２０ｍｌの蒸留水をゆっくり添加しながら、ホモジナイザー、ULTRA-TURRAX T25(Janke & Knkel, Staufen Germany)中にて、９５００ｒｐｍで氷温にて１分間ホモジナイズして、エマルションを得た。なお,1、2-Diacyl-sn-Glycero-3-Phosphoethenolamine-N-[Methoxy(Polyethylene glycol)—2000](以下、ｍＰＥＧ ２０００ＰＥと略す)はAvanti社(Alabama, USA)の製品（カタログナンバー：８８０１６０）を用いた。

【００６０】

ｍＰＥＧ—２０００—ＰＥ	０．０５ｇ
グリセロール	２．０ｇ
α—トコフェロール	０．０２ｇ
コレステロール	０．１ｇ
レシチン	１．０ｇ
パーフルオロペンタン	Ｎｇ
パーフルオロヘキサン	（０．２－Ｎ）ｇ

但し、Ｎは０以上、０．２以下の値をもち、パーフルオロヘキサンは０～０．２ｇである。

【００６１】

このエマルションを、高圧乳化装置、Emulsiflex-C5(Avestin, Ottawa Canada)中で、２０ＭＰａにて高圧乳化処理を２分間行い、０．４μｍのメンブレンフィルターによりろ過した。以上の処理により、ほぼ透明のミクロエマルションを得た。得られたミクロエマルションの９８％以上が、２００ｎｍ以下の直径をもつことが、動的散乱方式粒径分布計測装置LB-550（堀場製作所、東京）による測定から確認できた。

【００６２】

また、本発明の実施例で用いたｍＰＥＧ—２０００—ＰＥの代わりに、1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphoethanolamine-N-[Biotinyl(PolyethyleneGlycol)2000]を用いることにより、分子プローブとしてビオチンを化学結合した超音波造影剤を得ることができた。

【００６３】

本発明の超音波造影剤を用いる造影方法は、以下の特徴を有している。

【００６４】

（１）生体の静脈からの投与時に液体であり、少なくとも１種類の低沸点水不溶性物質（３７°Ｃ以下の沸点をもつ）と少なくとも１種類の高沸点水不溶性物質（３７°Ｃより高い沸点をもつ）とを有する超音波造影剤を、前記生体に投与する工程と、パルス超音波の照射により、前記低及び高沸点水不溶性物質を気化させる工程とを有することを特徴とする造影方法。

【００６５】

（２）上記（１）の造影方法において、前記生体に対して前記パルス超音波を、１ミリ秒以上２０ミリ秒以下照射することを特徴とする造影方法。

【００６６】

本発明の温度モニタリング薬剤は、以下の特徴を有している。

【００６７】

（１）生体の静脈からの投与時に液体であり、低沸点水不溶性物質（３７°Ｃ以下の沸点をもつ）と高沸点水不溶性物質（３７°Ｃより高い沸点をもつ）とを有し、前記低沸点水不溶性物質と前記高沸点水不溶性物質との混合比率により、前記生体の内部で発生する気泡の検出に基づいて、前記生体の内部の温度が検出されることを特徴とする温度モニタリング薬剤。

【００６８】

（２）上記（１）の温度モニタリング薬剤において、前記低沸点水不溶性物質が、直鎖炭化水素、分岐炭化水素、直鎖ハロゲン化炭化水素、分岐ハロゲン化炭化水素の何れかであることを特徴とする超音波造影剤。

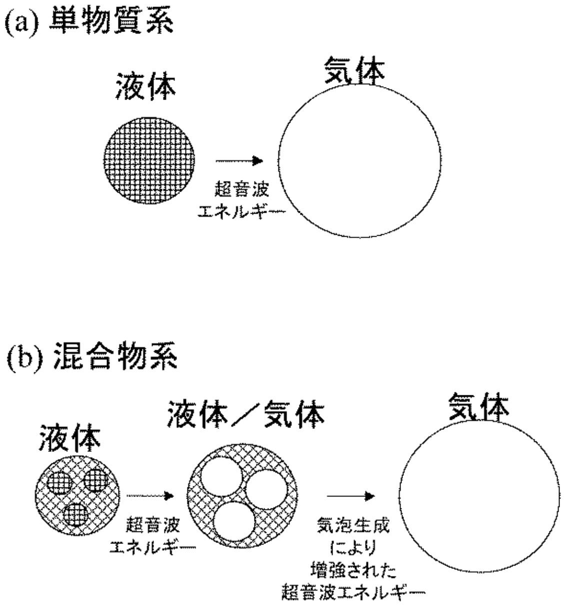
【００６９】
(３)上記（１）の温度モニタリング薬剤において、前記高沸点水不溶性物質が、直鎖炭化水素、分岐炭化水素、直鎖ハロゲン化炭化水素、分岐ハロゲン化炭化水素の何れかであることを特徴とする超音波造影剤。
【００７０】
（４）上記（１）の温度モニタリング薬剤において、前記高沸点水不溶性物質が、前記低沸点水不溶性物質の少なくとも１つの水素原子又はハロゲン原子を、アルキル基又はハロゲン化アルキル基に置換した構造を有することを特徴とする超音波造影剤。
【００７１】
（５）上記（１）の温度モニタリング薬剤において、前記高沸点水不溶性物質が、前記低沸点水不溶性物質の少なくとも１つのハロゲン原子を水素原子に置換した構造を有することを特徴とする超音波造影剤。
【００７２】
（６）上記（１）の温度モニタリング薬剤において、界面活性剤を含むことを特徴とする超音波造影剤。
【００７３】
（７）上記（６）の温度モニタリング薬剤において、前記界面活性剤は、水溶性高分子を含む構造を有することを特徴とする超音波造影剤。
【００７４】
（８）上記（７）の温度モニタリング薬剤において、前記水溶性高分子は、ポリエチレングリコールを含むことを特徴とする超音波造影剤。
（実施例５）：なお、実施例１～４では気化用超音波強度が０．１～２０Ｗ／ｃm^2の場合を想定しており、この場合は１ミリ秒以上２０ミリ秒以下のパルス波の超音波照射により気化するが、本発明の他の実施例として、気化用超音波強度が２０Ｗ／ｃm^2以上の場合は、低及び高沸点水不溶性物質は、１マイクロ秒以上のパルス波の超音波照射により気化され、突沸を防ぐには１ミリ秒以下とすることが望ましい。よって実施例１の図６の例では、超音波トランスデューサ７からの超音波強度を２０Ｗ／ｃm^2以上にした場合、パーフルオロペンタンの相対濃度にかかわらず、１マイクロ秒ＯＮ／２０ミリ秒ＯＦＦ、１０マイクロ秒ＯＮ／２０ミリ秒ＯＦＦ、又は、２０ミリ秒ＯＮ／５０ミリ秒ＯＦＦに変化させた場合のいずれにおいても、輝度変化が生じる。
【産業上の利用可能性】
【００７５】
生体中での突沸の危険性が低く、安全で、疾病部位を選択的に造影でき、診断・治療に有用な超音波造影剤を提供できる。
【図面の簡単な説明】
【００７６】
【図１】本発明の超音波造影剤の気化の原理を示す図である。
【図２】本発明の実施例において好適に使用できる低沸点水不溶性物質の例を１気圧での沸点と共に示す図である。
【図３】本発明の実施例において好適に使用できる高沸点水不溶性物質の例を１気圧での沸点と共に示す図である。
【図４】本発明の実施例の超音波造影剤の粒径分布の一例を示す図である。
【図５】本発明の実施例において、超音波造影剤に超音波照射を行ない撮像を行うための実験系の構成を示す図である。
【図６】本発明の実施例の超音波造影剤に超音波を照射した場合に、超音波診断画像上で輝度変化を生じるのに必要な超音波強度閾値、突沸を生じるのに必要な超音波強度閾値を測定した結果の一例を示す図である。
【図７】本発明の実施例の超音波造影剤を加温した場合に、超音波診断画像上で輝度変化を生じるのに必要な温度閾値を測定した結果の一例を示す図である。
【符号の説明】

【００７７】

１…水槽、２…脱気水、３－１、３－２…支持具、４－１、４－２…固定具、５…超音波造影剤、６…ビニールチューブ、７…超音波トランスデューサ、８…波形発生器、９…増幅器、１０…超音波診断装置、１１…診断用プローブ。

【図１】

図1



【図２】

図2

低沸点水不溶性物質	沸点 ℃
デカフルオロブタン	４
２－クロロ－１，１，１－トリフルオロエタン	６．９
ネオペンタン	９．５
１－クロロ１，１，２，２，－テトラフルオロエタン	１０．２
ヘプタフルオロプロピルブロミド	１２
シクロブタン	１２
2H－パーフルオロ－t－ブタン	１３
フルオロトリクロロメタン	２４
ジブロジフルオロメタン	２５
２－ブロモ－１，１，１－トリフルオロエタン	２６
２－メチルブタン	２７．８
パールフオロペンタン	２９．５
１－ペンテン	３０
ペンタン	３６

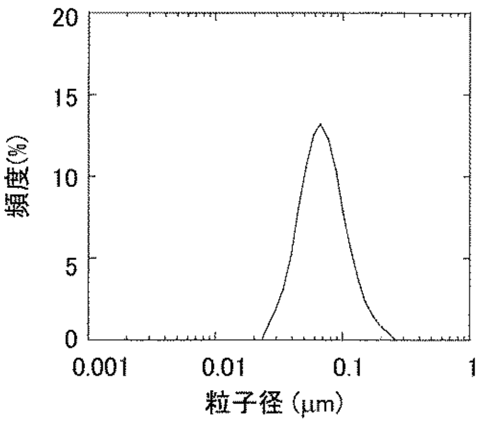
【図３】

図3

高沸点水不溶性物質	沸点 ℃
2H，3H－パーフルオロペンタン	５３．６
パーフルオロヘキサン	５６．６
ヘキサン	６９
1H－パーフルオロヘキサン	７０
パーフルオロヘプタン	８２．５
ヘプタン	９８．３
パーフルオロオクタン	１０５

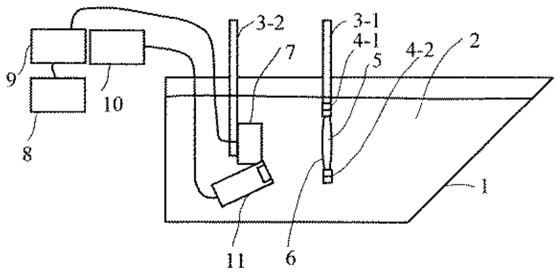
【図４】

図4



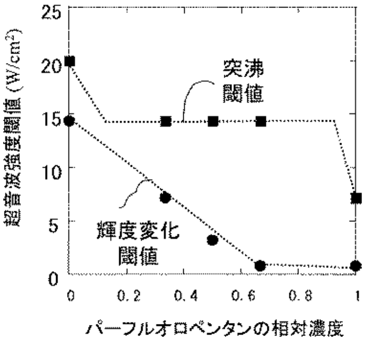
【図５】

図5



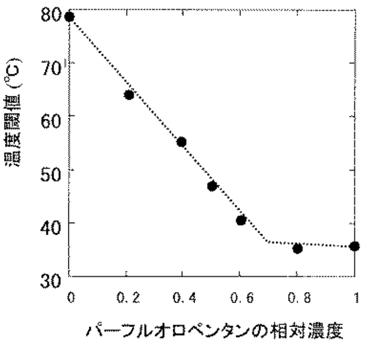
【図６】

図6



【図７】

図7



【手続補正書】
【提出日】平成19年10月3日(2007.10.3)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
３７℃以下の沸点をもつ少なくとも１種類の水不溶性物質と、３７℃より高い沸点をもつ少なくとも１種類の水不溶性物質とを有し、生体への投与時に液体であり、超音波照射により気化し造影効果を示すことを特徴とする超音波造影剤。
【請求項２】
請求項１に記載の超音波造影剤において、超音波照射による、３７℃以下の沸点をもつ前記水溶性物質の気化による超音波吸収により、３７℃より高い沸点をもつ前記水不溶性物が二次的に気化することを特徴とする超音波造影剤。
【請求項３】
請求項１に記載の超音波造影剤において、３７℃以下の沸点をもつ前記水不溶性物質が、直鎖炭化水素、分岐炭化水素、直鎖ハロゲン化炭化水素、分岐ハロゲン化炭化水素の何れかであることを特徴とする超音波造影剤。
【請求項４】
請求項１に記載の超音波造影剤において、３７℃より高い沸点をもつ前記水不溶性物質が、直鎖炭化水素、分岐炭化水素、直鎖ハロゲン化炭化水素、分岐ハロゲン化炭化水素の何れかであることを特徴とする超音波造影剤。
【請求項５】
請求項１に記載の超音波造影剤において、３７℃より高い沸点をもつ前記水不溶性物質が、３７℃以下の沸点をもつ前記水不溶性物質の少なくとも１つの水素原子又はハロゲン原子を、アルキル基又はハロゲン化アルキル基に置換した構造を有することを特徴とする超音波造影剤。
【請求項６】
請求項１に記載の超音波造影剤において、３７℃より高い沸点をもつ前記水不溶性物質が、３７℃以下の沸点をもつ前記水不溶性物質の少なくとも１つのハロゲン原子を水素原子に置換した構造を有することを特徴とする超音波造影剤。
【請求項７】
<u>請求項１に記載の超音波造影剤において、前記水不溶性物質は、１ミリ秒以上２０ミリ秒以下のパルス波の超音波照射により気化することを特徴とする超音波造影剤</u>。
【請求項８】
<u>請求項１に記載の超音波造影剤において、表面に、タンパク、抗原、ペプチド、多糖類の何れかが結合されたことを特徴とする超音波造影剤</u>。
【請求項９】
<u>請求項１に記載の超音波造影剤において、前記水不溶性物質は、超音波強度２０Ｗ／ｃｍ^{2}以上でかつ長さが１マイクロ秒以上１ミリ秒以下のパルス波の超音波照射により気化することを特徴とする超音波造影剤</u>。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2005/014302

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K49/00 (2006.01)

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)
A61K49/00 (2006.01)

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	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), JSTPLUS(JOIS), JMEDPLUS(JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 8-509984 A (Molecular Biosystems, Inc.), 22 October, 1996 (22.10.96), Full text; particularly, Claims; page 8, line 15 to page 11, line 7; page 11, 3rd line from the bottom to page 12, line 8; page 12, lines 20 to 23 & WO 94/28939 A1 & EP 701451 A1 & US 5716597 A & CA 2164410 A	1-10,12,13 11
X Y	JP 8-509706 A (Nycomed Imaging AS), 15 October, 1996 (15.10.96), Full text; particularly, Claims; example 14 & WO 94/21301 A1 & EP 689461 A1 & US 2001/019710 A1 & AU 9462152 A & CN 1121315 A	1-5,7-10,12, 13 11

☒ 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 04 October, 2005 (04.10.05)	Date of mailing of the international search report 25 October, 2005 (25.10.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/014302

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 8-508977 A (Sonus Pharmaceuticals, Inc.), 24 September, 1996 (24.09.96), Full text & WO 94/16739 A1 & EP 680341 A1 & US 5558855 A & US 9461624 A	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/014302

<Subject of search>

In claim 1, use is made of the expressions "at least one water insoluble substance having a boiling point of ≤ 37°C" and "at least one type of water insoluble substance having a boiling point of > 37°C". However, it appears that only particular some of these substances are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed therein within the meaning of PCT Article 5.

With respect to relevant derivatives, even if technical common knowledge at the time of filing of this application is taken into account, the scope of compounds falling within the category of substances defined by the boiling point and the property of being water-insoluble only cannot be identified.

Therefore, search has been restricted to ultrasonic contrast mediums wherein the substances are compounds particularly specified in Figs. 2 and 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/014302

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. [x] Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 14 pertains to diagnostic methods to be practiced on the human 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 any additional fee.
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.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告　　国際出願番号 PCT／JP2005／014302

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.[7] *A61K49/00* (2006.01)

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（IPC））

Int.Cl.[7] *A61K49/00* (2006.01)

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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００５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）

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

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	関連する請求の範囲の番号
X Y	JP 8-509984 A（モレキュラー　バイオシステムズ，インコーポレイテッド）1996.10.22 全文、特に、特許請求の範囲、第８頁１５行目～第１１頁７行目、第１１頁下から３行目～第１２頁８行目、第１２頁２０～２３行目参照 &WO 94/28939 A1 &EP 701451 A1 &US 5716597 A &CA 2164410 A	1-10, 12, 13 11

☑ 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 04．10．2005	国際調査報告の発送日 25.10.2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 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）　4P　9638 榎本　佳予子 電話番号　03－3581－1101　内線　3492

様式PCT／ISA／210（第２ページ）（２００４年１月）

国際調査報告　　国際出願番号　PCT／JP２００５／０１４３０２

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 請求の範囲の番号
X Y	JP 8-509706 A（ニユコメド・イメージング・アクシエセルカペト） 1996.10.15 全文、特に、特許請求の範囲、実施例１４参照 &WO 94/21301 A1 &EP 689461 A1 &US 2001/019710 A1 &AU 9462152 A &CN 1121315 A	1-5, 7-10, 12, 13 11
A	JP 8-508977 A（ソーナス　ファーマシューティカルス、インコーポレイテッド）1996.09.24 全文参照 &WO 94/16739 A1 &EP 680341 A1 &US 5558855 A &AU 9461624 A	1-13

国際調査報告	国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０１４３０２

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☑ 請求の範囲 １４ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

   請求の範囲１４は人の身体の診断方法に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

国際調査報告　　国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０１４３０２

＜調査の対象について＞

請求の範囲１には、「３７℃以下の沸点をもつ少なくとも１種類の水不溶性物質」及び「３７℃より高い沸点をもつ少なくとも１種類の水不溶性物質」と記載されているが、各物質のうち、ＰＣＴ６条の意味において明細書に裏付けられ、また、ＰＣＴ５条の意味において開示されているのは、特定のわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、当該誘導体は、出願時の技術常識を勘案しても、沸点と水不溶性という性質のみで特定される物質に該当する化合物の範囲を特定することができない。

よって、調査は、各物質が図２及び３に具体的に記載される化合物である超音波造影剤について行った。

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),
EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,
BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,
CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L
S,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM
,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Ｆターム(参考) 4C085 HH09 JJ03 KA14 KA20 KB38 KB39 KB82 LL01
4C601 DE07 EE16

（注）この公表は、国際事務局（ＷＩＰＯ）により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願（日本語実用新案登録出願）の国際公開の効果は、特許法第１８４条の１０第１項(実用新案法第４８条の１３第２項）により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

patsnap

专利名称(译)	超声波造影剂		
公开(公告)号	JPWO2006043359A1	公开(公告)日	2008-05-22
申请号	JP2006542255	申请日	2005-08-04
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社日立医药		
申请(专利权)人(译)	株式会社日立メディコ		
[标]发明人	川畑健一 杉田奈巳 梅村晋一郎		
发明人	川畑 健一 杉田 奈巳 梅村 晋一郎		
IPC分类号	A61K49/00 A61B8/00		
CPC分类号	A61K49/223		
FI分类号	A61K49/00.C A61B8/00		
F-TERM分类号	4C085/HH09 4C085/JJ03 4C085/KA14 4C085/KA20 4C085/KB38 4C085/KB39 4C085/KB82 4C085/LL01 4C601/DE07 4C601/EE16		
优先权	2004307578 2004-10-22 JP		
其他公开文献	JP4829796B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

由于暴沸的危险提供安全性较低的超声造影剂，本发明的超声对比剂是当给药于生物体内的液体，至少一种低沸点的水不溶性物质（37℃以下有一个沸点）和至少沸点高的水不溶性物质（沸点高于37℃），由超声波照射使低沸点水不溶性物质汽化引起的超声波吸收使高沸点非水溶性物质进行二次蒸发并显示对比效果。