

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-530557

(P2019-530557A)

(43) 公表日 令和1年10月24日(2019.10.24)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード(参考)  
**A 6 1 B 8/14 (2006.01)** A 6 1 B 8/14 4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2019-540312 (P2019-540312)  
 (86) (22) 出願日 平成29年10月11日(2017.10.11)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年5月16日(2019.5.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/056154  
 (87) 国際公開番号 WO2018/071551  
 (87) 国際公開日 平成30年4月19日(2018.4.19)  
 (31) 優先権主張番号 62/406,797  
 (32) 優先日 平成28年10月11日(2016.10.11)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(71) 出願人 516241599  
 トーマス・ジェファーソン・ユニバーシ  
 テイ  
 アメリカ合衆国 19107 ペンシルベ  
 ニア州 フィラデルフィア ウォルナット  
 ストリート 901 イレブンス フロ  
 ア イノベーション ビラー  
 (71) 出願人 500001286  
 ジーイー ヘルスケア リミテッド  
 イギリス エッチピー7 9エヌエイ バ  
 ッキングガムシャー リトル シャルフォン  
 ト アマシャム プレイス  
 (74) 代理人 100076163  
 弁理士 嶋 宣之

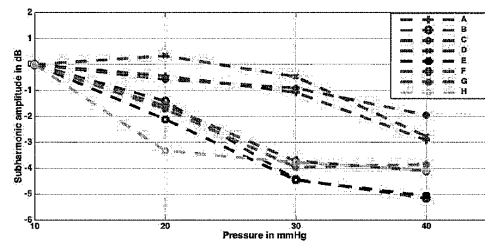
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 圧力測定のための非侵襲法

(57) 【要約】

本発明は、被検体の関心領域 (ROI) において非侵襲性の低調波支援圧力推定 (SHAPE) を達成するために、微小気泡をベースとする超音波造影剤を用いる造影超音波の使用に関する。本発明の方法は、圧力推定のための非侵襲性の、直接的かつ正確な方法を提供する。

FIG. 3



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

被検体の少なくとも 1 つの関心領域 ( R O I ) の圧力測定値を得るための方法であって、前記方法は、

前記被検体に診断上有効な量の微小気泡超音波造影剤 ( U C A ) を投与するステップと

、

前記 U C A が前記被検体に蓄積することを可能にするステップと、

前記被検体の前記 R O I に超音波を送信するステップであって、前記超音波が広帯域波である、送信するステップと、

前記超音波に対する音響パワーを最適化するステップと、

前記 R O I から、ステップ ( i i i ) で送信された前記超音波を反射することによって生成された超音波エコーを受信し、これによって検出信号を取得するステップと、

前記検出信号に基づいて前記超音波エコーから低調波成分を抽出するステップと、

低調波信号振幅と周囲圧力との間の逆線形関係を使用して、前記圧力測定値を得るステップと、

を含む方法。

10

## 【請求項 2】

前記被検体が哺乳動物である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記哺乳動物が人である、請求項 2 に記載の方法。

20

## 【請求項 4】

前記投与するステップが静脈注射である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法

。

## 【請求項 5】

前記投与するステップが点滴である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記投与するステップが生理食塩水との混注である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記 U C A が、それぞれが安定化シェルによって囲まれたガスを含む微小気泡を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 8】

前記ガスが前記被検体の血液と比較して、異なる圧縮率を有する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記ガスが低溶解度を示す高密度の高分子量ガスである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記ガスがパーフルトレン、パーフルオロブタン ( P F B )、オクタフルオロプロパン、または六フッ化硫黄を含むグループから選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 11】

前記安定化シェルがタンパク質、脂質、またはポリマーを含む、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記安定化シェルがタンパク質を含む、請求項 7 から 11 のいずれか一項に記載の方法

。

## 【請求項 13】

前記タンパク質がアルブミンである、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 14】

50

前記安定化シェルが脂質を含む、請求項 7 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記脂質がリン脂質である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記リン脂質がフォスファチジルセリン ( P S ) である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記リン脂質が水素化卵フォスファチジルセリン ( H E P S ) である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記安定化シェルがポリマーを含む、請求項 7 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記ポリマーが乳酸 ( P L A ) および乳酸 / グリコール酸 ( P L G A ) を主成分とする脂肪族ポリエステルである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記ポリマーがアルギナートである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記超音波がガウス窓パルスである、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記ガウス窓パルスがガウス窓矩形波、ガウス窓二項フィルタ処理矩形波、ガウス窓二項フィルタ処理矩形 90°シフト波を含むグループから選択される、請求項 21 に記載の方法。

20

【請求項 23】

前記超音波がチャープ・パルスである、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記 R O I が前記被検体の門脈を含む、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記 R O I が前記被検体の肝静脈をさらに含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 R O I が前記被検体の心腔を含む、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 27】

前記心腔が心室である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記心室が左心室である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記 R O I が前記被検体の病変組織を含む、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

40

前記病変組織が悪性腫瘍またはアテローム硬化性プラークを含むグループのうちの 1 つである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記 R O I が前記被検体の非病変組織をさらに含む、請求項 29 または請求項 30 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2016年10月11日に申請された米国仮特許出願第62/406,797号に対する優先権を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ

50

る。

【背景技術】

【0002】

本発明は、国立衛生研究所によって授与されたDK098526の下で政府の支援によってなされた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

【0003】

本発明は、被検体の関心領域(ROI)の圧力を測定する方法に関する。詳細には、本発明の方法は、微小気泡(microbubble)超音波造影剤(UCA)と、圧力の変化に応答して微小気泡のサイズを著しく変化させることを可能にする圧縮特性と、を利用する造影超音波処置である。

10

【0004】

微小気泡超音波造影剤(「UCA」)は、比較的高い入射圧力( $>200\text{ kPa}$ )において超音波パルスによって引き起こされる圧力場内部で非線形に振動する、カプセル化された微小気泡である。これらの微小気泡内部のガスは、血液とは異なる圧縮率を有し、これにより両者間の音響インピーダンス不整合、および散乱の増加をもたらされ、それゆえに、微小気泡は、後方散乱された超音波信号を増強する(Stride & Coussios 2010 Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H - Journal of Engineering in Medicine; 224(H2): 171-91)。UCAの非線形振動は、インソネーション周波数の低調波( $f_0/2$ )および2次高調波( $2f_0$ )から、超高調波( $3f_0/2$ )ならびにそれらの倍数までの広い周波数範囲にわたって生じる。これらの信号を用いて、低調波イメージング(SHI)ならびに高調波および高次高調波イメージングなどの造影法特有のイメージングモードを生み出すことができる(Forsberg et al., 2005 Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control; 52(4): 581-3)。超音波が $f_0$ で送信され、 $2f_0$ で受信される高調波イメージングは、組織が著しい高調波エネルギーを生成し、血液対組織のコントラストの低下につながるため、限られた帯域幅を提供する。SHIは、共振周波数の2倍で送信し、送信周波数の半分(すなわち $f_0/2$ )で受信する(Forsberg et al., 前出; Shankar et al., 1999 J Acoustical Soc Am; 106(4): 2104-10)。周囲の組織は、使用される低電力レベルでは低調波応答を生成しないため、SHIは、優れた造影剤対組織比(CTR)、すなわち、平均気泡と組織の信号振幅の比を有する。Daechinらによってインピット口で20dBもの高いCTR値が報告されている(2015 Ultrasound Med Biol; 41(2): 486-97)。

20

30

【0005】

低調波支援圧力推定(SHAPE)と呼ばれる新規の革新的な技法が提案された(Forsberg et al., 前出; Shi et al., 1999 Ultrasound Med Biol; 25(2): 275-83)。音圧の変化に応じて、微小気泡からの低調波信号生成には3つの段階、すなわち発生、成長、飽和があることが以前に確立されている(Shi et al., 前出)。成長フェーズでは、低調波信号振幅は、圧力変化に対する最高の感度、および周囲圧力との逆線形関係を有する(Forsberg et al., 前出; Shi et al., 前出)。周囲圧力を推定するためにSHAPE処置で使用されるのは、この段階である。5つの異なる造影剤を比較するインピット口の研究は、ゾナゾイド(GE Healthcare, Oslo Norway)がSHAPE用途に対して最も感度が高いことを示し、圧力を0から186mmHgまで変化させたときに低調波振幅において最も高い較差を有し、相関係数( $r$ )が0.99であった(Halldorsdottir et al., 2011 Ultrasonic Imaging; 33(3): 153-164)。

40

【0006】

50

周囲圧力を非侵襲的に推定するためにSHAPEを使用することの実現可能性が確認された (Shi et al., 前出; Shi et al., 1999 Ultrasonic Imaging; 21(2):79-94; Forsberg et al., 2000 Ultrasonics; 38(1-8):93-98)。正方形包絡線入力パルスを使用して、圧力を  $-0.07 \text{ dB/mmHg}$  の勾配で  $0$  から  $186 \text{ mmHg}$  まで変化させたときに、静止タンクで高い相関係数 ( $r = -0.98$ ) が報告された (Halldorsdottir et al., 前出)。別の研究は、イヌの門脈圧亢進症の予測においてゾナゾイドを用いたSHAPEの有効性を解析し、絶対門脈圧と低調波信号振幅との間で  $-0.71 \sim -0.79$  の  $r$  値を示した (Dave et al., 2012 Ultrasound Med Biol; 38(10):1784-1798)。慢性肝疾患を有する45人の患者でのSHAPEの予備的研究は、SHAPEが、門脈圧亢進症を有する患者と静脈瘤出血の危険性がある患者をふるい分けるための有用なツールになる可能性を示した。SHAPE較差値と肝静脈圧較差 (HVP G) 値とが、 $\text{HVP G} > 10 \text{ mmHg}$  を有する被検体に対して  $0.82$ 、 $\text{HVP G} > 12 \text{ mmHg}$  を有する患者に対して  $0.97$  の線形相関を示した (Eisenbrey et al., 2013 Radiology; 268(2):581-588)。

【0007】

Biagiら (2006 Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control; 53(11):2174-2182) は、異なる形状のパルスに対するソノビューの低調波応答を調査した。彼らは、パルスの初期包絡線が低調波振幅に強い影響を及ぼすことを証明した。Zhangら (2007 Phys Med Biol; 52(18):5531-5544) は、 $5 \text{ MHz}$  の中心周波数を有するチャープ励起が、カプセル化された微小気泡の低調波放射を増強することを示した。ShekharおよびDoyleyによる別の研究 (2012 Med Phys; 39(4):2049-2060) は、血管内超音波イメージングのために矩形窓符号化チャープ励起を用いた。彼らは、より高い帯域幅を有するチャープ・パルスが狭帯域正弦波よりも  $5.7 \text{ dB}$  高い低調波対基本応答振幅比を与えると結論付けた。また、彼らは、広帯域のチャープ・パルスを用いてより高い軸方向分解能を達成した。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Stride&Coussios 2010 Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H - Journal of Engineering in Medicine; 224(H2):171-91

【非特許文献2】Forsberg et al., 2005 Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control; 52(4):581-3

【非特許文献3】Shankar et al., 1999 J Acoustical Soc Am; 106(4):2104-10

【非特許文献4】Daechin et al., 2015 Ultrasound Med Biol; 41(2):486-97

【非特許文献5】Shi et al., 1999 Ultrasound Med Biol; 25(2):275-83

【非特許文献6】Halldorsdottir et al., 2011 Ultrasonic Imaging; 33(3):153-164

【非特許文献7】Shi et al., 1999 Ultrasonic Imaging; 21(2):79-94

【非特許文献8】Forsberg et al., 2000 Ultrasonics

10

20

30

40

50

; 38 ( 1 - 8 ) : 93 - 98

【非特許文献 9】Dave et al., 2012 Ultrasound Med Biol; 38 ( 10 ) : 1784 - 1798

【非特許文献 10】Eisenbrey et al., 2013 Radiology; 268 ( 2 ) : 581 - 588

【非特許文献 11】Biagi et al., 2006 Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control; 53 ( 11 ) : 2174 - 2182

【非特許文献 12】Zhang et al., 2007 Phys Med Biol; 52 ( 18 ) : 5531 - 5544

【非特許文献 13】Shekhar および Doyley, 2012 Med Phys; 39 ( 4 ) : 2049 - 2060

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、被検体の少なくとも 1 つの関心領域 ( R O I ) の圧力測定値を得る方法に関し、前記方法は、( i ) 前記被検体に診断上有効な量の微小気泡超音波造影剤 ( U C A ) を投与するステップと、( i i ) 前記 U C A が前記被検体に蓄積することを可能にするステップと、( i i i ) 前記被検体の前記 R O I に超音波を送信するステップであって、前記超音波が広帯域波である、ステップと、( i v ) 前記超音波に対する音響パワーを最適化するステップと、( v ) 前記 R O I から、ステップ ( i i i ) で送信された超音波を反射することによって生成された超音波エコーを受信し、これによって検出信号を取得するステップと、( v i ) 検出信号に基づいて超音波エコーから低調波成分を抽出するステップと、( v i i ) 低調波信号振幅と周囲圧力との間の逆線形関係を使用して、前記圧力測定値を得るステップと、を含む。

この特定の波形を使用する本発明の方法は、矩形波を使用した既存の S H A P E 技法に対して驚くべき改善を提供し、インピボの圧力測定に対して S H A P E をより敏感にするはずである。

【0010】

さらなる方法は、哺乳動物の少なくとも 1 つの関心領域 ( R O I ) の圧力測定値を得る方法を対象とし、前記方法は、( i ) 前記被検体に診断上有効な量の微小気泡超音波造影剤 ( U C A ) を静脈内に投与するステップと、( i i ) 前記 U C A が前記被検体に蓄積することを可能にするステップと、( i i i ) ガウス窓二項フィルタ処理矩形波の形態の超音波を前記被検体の前記 R O I に送信するステップであって、前記超音波が広帯域波である、ステップと、( i v ) 前記超音波に対する音響パワーを最適化するステップと、( v ) 前記 R O I から、ステップ ( i i i ) で送信された超音波を反射することによって生成された超音波エコーを受信し、これによって検出信号を取得するステップと、( v i ) 検出信号に基づいて超音波エコーから低調波成分を抽出するステップと、( v i i ) 低調波信号振幅と周囲圧力との間の逆線形関係を使用して、前記圧力測定値を得るステップと、を含む。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】S H I および S H A P E 調査のために実施された波形設定である。

【0012】

【図 2】( a ) は自動パワー最適化アルゴリズムを示す図であり、S H I の最高強度投影 ( M I P ) であり、正方形が門脈内部の選択された R O I を表す。( b ) は入射圧力を最大音圧の 0 % から 100 % まで変化させた低調波信号の 3 段階、すなわち発生、成長、飽和を示す図である。( c ) は上図からマッピングされた低調波振幅の変化 ( y 軸 ) を示す図であり、最も高いピークによって表される点が最も高い S H A P E 感度を有することが示されている。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 3 】

【 図 3 】 インピト口の設定における 8 つのパルス包絡線すべてに対する平均低調波振幅対圧力を示す図である。

【 0 0 1 4 】

【 図 4 】 ( a ) はデュアルイメージングの B モード ( 白黒 ) によるイメージングである。( b ) はデュアルイメージングの S H I によるイメージングである。( c ) は B モード像の最高輝度投影に対する R O I 選択を示す図である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 5 】

請求項に係る発明の主題をより明確かつ簡潔に記載し指摘するために、本明細書および特許請求の範囲全体を通して使用される特定の用語に対する定義が本明細書において以下に提供される。特定の用語のいかなる例示も、本明細書においては非限定的な例と見なされるべきである。

10

【 0 0 1 6 】

実施例で使用される略語のリスト

D I C O M 医用デジタル・イメージングおよび通信 ( d i g i t a l i m a g i n g a n d c o m m u n i c a t i o n s i n m e d i c i n e )

M I P 最大強度投影 ( m a x i m u m i n t e n s i t y p r o j e c t i o n )

R F 高周波

R O I 関心領域

S H A P E 低調波支援圧力推定

S H I 低調波イメージング

20

【 0 0 1 7 】

用語「含んでいる」または「含む」は、本出願全体を通してそれらの従来の意味を有し、薬剤または組成物が、列挙された必須の特徴または成分を有していなければならないが、他の特徴または成分がさらに存在してもよいことを意味する。用語「含んでいる」は、好ましいサブセットとして「から本質的になる」を含み、これは、組成物が、他の特徴または成分が存在することなく列挙された成分を有することを意味する。

【 0 0 1 8 】

用語「関心領域」( R O I ) は、本発明の被検体内部の特定の解剖学的位置であると理解することができる。あるいは、本発明の方法が画像の生成を含むため、R O I は、所望の解剖学的位置を取り囲むデジタル画像上の領域と見なすことができる。

30

【 0 0 1 9 】

本発明の「被検体」は、任意の人または動物の被検体とすることができる。一実施形態において、本発明の被検体は、哺乳動物である。一実施形態において、前記被検体は、インピボの無傷の哺乳動物体である。別の実施形態では、本発明の被検体は、人である。

【 0 0 2 0 】

U C A を「投与する」ことは、好ましくは非経口的に行われる。一実施形態において、U C A は、静脈内に投与される。静脈内経路は、被検体の体全体を通して U C A を送達する、効率的なやり方を表す。さらに、静脈内投与は、実質的な身体的介入または実質的な健康上のリスクを表すものではない。一実施形態において、U C A は、医薬組成物として投与される。

40

【 0 0 2 1 】

「微小気泡造影剤」( U C A ) は、超音波造影を増強するために使用される小さなガス気泡の懸濁液である。気泡 ( 微小気泡と呼ばれる ) のそれぞれは、シェル内に封入されたガスを含む。知られている市販の U C A は、オプティゾンおよびゾナゾイド ( 両方とも G E H e a l t h c a r e から ) 、ソノビューおよびルマソン ( B r a c c o から ) 、レボピスト ( S c h e r i n g による ) 、ならびにデフィニティおよびルミニティ ( L a n t h e u s M e d i c a l I m a g i n g から ) を含む。オプティゾンは、パーフルトレンを含有するタンパク質 A タイプ微小球の微小球から構成されている。ゾナゾイドは

50

、パーフルオロブタン・ガスを封入する外側脂質シェルを有する微小球から構成されている。デフィニティおよびルミニティは、パーフルトレンを封入する外側脂質シェルを有する微小球から構成されている。ソノビューおよびルマソンは、六フッ化硫黄ガスを封入する外側脂質シェルを有する微小球から構成されている。レボピストは、空気を取り囲むガラクトース/パルミチン酸シェルを有する。

#### 【0022】

用語「超音波を送信する」は、典型的には、2～20MHzの範囲の周波数を有する波が生成されて、体内に送信されるプロセスを指す。超音波は、ACを超音波に変換することができるトランスデューサによって生成される。当業者に知られているような典型的なトランスデューサは、圧電型トランスデューサまたは容量型トランスデューサのいずれかである。圧電性結晶は、電圧が印加されると、サイズおよび形状を変化させ、AC電圧が同じ周波数で圧電性結晶を振動させ、超音波を生成する。容量型トランスデューサは、導電性ダイアフラムとバックグプレートとの間の静電場を使用する。

10

#### 【0023】

用語「超音波エコーを受信する」は、体に当たって、表面から反射されて戻ってくる送信超音波が「検出信号」としてトランスデューサによって捕捉されるプロセスを指す。

#### 【0024】

用語「低調波成分」は、UCA内の微小気泡の特定の振動を指す。低調波（ならびに超高調波）からより高い調波までの可能な周波数放射の範囲にわたる多くの興味深い気泡振動がある(Lauterborn 1976 J Acoust Soc Am; 59: 283-293)。励起音響信号がある特定のしきい値レベルを超える場合にのみ、(例えば、Prosperetti 1975 J Acoust Soc Am; 57: 810-821; Prosperetti 1994 J Acoust Soc Am; 61: 11-16 および Leighton, T. G., The Acoustic Bubble. Academic Press, London, Great Britain, 1994に記載されているように)自由気泡の低調波振動が発生する。

20

#### 【0025】

低調波成分の信号振幅は、データにロジスティック曲線を適合させて、最適化されたパワーまたは最大のSHAPE感度の点として変曲点を選択するソフトウェアを使用して計算される。

30

#### 【0026】

低調波信号振幅と周囲圧力との間の「逆線形関係」は、得られた低調波信号振幅を当てはめた標準曲線の生成によって確立される。

#### 【0027】

上述したように、UCAは、インビボ・イメージングの分野でよく知られている。市販のUCAは、典型的には、適切なガスまたはガス混合物が存在する状態で、膜形成材料を含有する液体を振盪または超音波処理することによって生成される。他のプロセスは、噴霧乾燥を含む。米国特許第5552133号は、コロイドミルを使用して、ガスを封入する熱変性可能なタンパク質を含む封入ガス微小球を作るための方法について記載している。熱変性可能なタンパク質の水溶液を、ガスと混ぜ合わせ、混合物に機械的剪断力を加えることによって混合して、ガス微小気泡の懸濁液を形成するものであり、タンパク質が変性して、ガス-溶液界面に堆積するようになる。国際公開第2014001297号は、熱変性可能なタンパク質の水溶液をガスと混ぜ合わせて、これらを高い剪断力を使用して機械的に混合するプロセスを記載している。微小気泡を調製する場合、製品仕様に従って繰り返し製品を提供する堅牢なプロセスを有することが重要である。生成される微小気泡は、所望の微小気泡サイズ、例えば、2～6μmおよび3～5μmの範囲を含む、概ね1～7μmあたりの狭いサイズ分布を有するのが望ましい。7μmを上回るような大きな微小気泡の割合は、最小限であって、十分に制限されるべきである。微小気泡のサイズは、ガス流量および液体流量を調整することによって精密に制御され得る。

40

#### 【0028】

50

一実施形態において、被検体の少なくとも1つの関心領域（ROI）における圧力測定値を得るための方法が開示され、前記方法は、（i）診断上有効な量の微小気泡超音波造影剤（UCA）を前記被検体に投与するステップと、（ii）前記UCAが前記被検体に蓄積することを可能にするステップと、（iii）前記被検体の前記ROIに超音波を送信するステップであって、前記超音波が広帯域波である、ステップと、（iv）前記超音波の音響パワーを最適化するステップと、（v）前記ROIから、ステップ（iii）で送信された超音波を反射することによって生成された超音波エコーを受信し、それによって検出信号を取得するステップと、（vi）検出信号に基づいて超音波エコーから低調波成分を抽出するステップと、（vii）低調波信号振幅と周囲圧力との間の逆線形関係を使用して、前記圧力測定値を得るステップと、を含む。

10

【0029】

本発明の方法の一実施形態において、前記被検体は、哺乳動物である。

【0030】

本発明の方法の一実施形態において、前記哺乳動物は、人である。

【0031】

本発明の方法の一実施形態において、前記投与は、静脈注射である。

【0032】

本発明の方法の一実施形態において、投与は、点滴である。例えば、UCAのバイアルを生理食塩水に溶解し、規定の速度で患者に滴下することができ、例えば、50mLの生理食塩水にデフィニティのバイアルを溶解して、これを滴下する。

20

【0033】

本発明の方法の一実施形態において、前記投与は、生理食塩水との混注である。非限定的な例示的な混注は、約100～200mL/時の生理食塩水+0.10～0.20mL/時のUCA、または100～150mL/時の生理食塩水+0.15～0.20mL/時のUCAであってもよく、例えば、ゾナゾイドについては、非限定的な点滴は、0.18mL/時のゾナゾイドと併せた120mL/時の生理食塩水であってもよい。

【0034】

本発明の方法の一実施形態において、前記UCAは、それぞれが安定化シェルによって囲まれたガスを含む微小気泡を含む。

【0035】

本発明の方法の一実施形態において、前記ガスは、前記被検体の血液と比較して異なる圧縮率を有する。

30

【0036】

本発明の方法の一実施形態において、前記ガスは、低溶解度を示す高密度の高分子量ガスである。

【0037】

本発明の方法の一実施形態において、前記ガスは、パーフルトレン、パーフルオロブタン（PFB）、オクタフルオロプロパン、または六フッ化硫黄を含むグループから選択される。

【0038】

本発明の方法の一実施形態において、前記安定化シェルは、タンパク質、脂質、またはポリマーを含む。

40

【0039】

本発明の方法の一実施形態において、前記安定化シェルは、タンパク質を含む。

【0040】

本発明の方法の一実施形態において、前記タンパク質は、アルブミンである。

【0041】

本発明の方法の一実施形態において、前記安定化シェルは、脂質を含む。

【0042】

本発明の方法の一実施形態において、前記脂質は、リン脂質である。

50

## 【 0 0 4 3 】

本発明の方法の一実施形態において、前記リン脂質は、フォスファチジルセリン（ P S ）である。

## 【 0 0 4 4 】

本発明の方法の一実施形態において、前記リン脂質は、水素化卵フォスファチジルセリン（ H E P S ）である。

## 【 0 0 4 5 】

本発明の方法の一実施形態において、前記安定化シェルは、ポリマーを含む。

## 【 0 0 4 6 】

本発明の方法の一実施形態において、前記ポリマーは、乳酸（ P L A ）および乳酸ノグリコール酸（ P L G A ）を主成分とする脂肪族ポリエステルである。 10

## 【 0 0 4 7 】

本発明の方法の一実施形態において、前記ポリマーは、アルギナートである。

## 【 0 0 4 8 】

本発明の方法の一実施形態において、前記 U C A は、ゾナゾイドである。

## 【 0 0 4 9 】

本発明の方法の一実施形態において、前記 U C A は、ソノビューである。

## 【 0 0 5 0 】

本発明の方法の一実施形態において、前記超音波は、ガウス窓パルスである。

## 【 0 0 5 1 】

本発明の方法の一実施形態において、前記ガウス窓パルスは、ガウス窓矩形波、ガウス窓二項フィルタ処理矩形波、ガウス窓二項フィルタ処理矩形 9 0 ° シフト波を含むグループから選択される。 20

## 【 0 0 5 2 】

本発明の方法の一実施形態において、前記超音波は、チャープ・パルスである。前記チャープ・パルスは、チャープアップまたはチャープダウン・パルスとすることができる。

## 【 0 0 5 3 】

本発明の方法は、被検体の体内のいくつかの異なる R O I に適用されてもよく、心臓におけるような絶対測定（すなわち、左心室もしくは右心室の血圧測定）、較差 / 差分測定、例えば、門脈対肝静脈または病変組織対健常組織を得るために適用されてもよい。 30

## 【 0 0 5 4 】

本発明の方法の一実施形態において、前記 R O I は、前記被検体の門脈を含む。

## 【 0 0 5 5 】

本発明の方法の一実施形態において、前記 R O I は、前記被検体の門脈および肝静脈を含む。

## 【 0 0 5 6 】

本発明の方法の一実施形態において、前記 R O I は、前記被検体の心腔を含む。

## 【 0 0 5 7 】

本発明の方法の一実施形態において、前記心腔は、心室である。

## 【 0 0 5 8 】

本発明の方法の一実施形態において、前記心室は、左心室である。 40

## 【 0 0 5 9 】

本発明の方法の一実施形態において、前記 R O I は、前記被検体の病変組織を含む。

## 【 0 0 6 0 】

本発明の方法の一実施形態において、前記病変組織は、悪性腫瘍またはアテローム硬化性プラークを含むグループのうちの 1 つである。

## 【 0 0 6 1 】

本発明の方法の一実施形態において、前記 R O I は、前記被検体の非病変組織をさらに含む。

## 【 0 0 6 2 】

UCAは、ボラスまたは点滴のいずれかによって投与することができる。非限定的な例として、ゾナゾイドについては、成人に対する通常の用量は、1回の投与で体重1kgあたり0.015mlである(ゾナゾイド添付文書参照、2014 [http://www.3.gehealthcare.co.kr/ko-kr/products/categories/contrast\\_media/sonazoid](http://www.3.gehealthcare.co.kr/ko-kr/products/categories/contrast_media/sonazoid)から入手可能)。

#### 【0063】

下記の実験例では、異なる包絡線を有する8つの波形が、SHAPE研究が最も感度が高くなる音響パワーに関して最適化された。SHAPEを使用して、門脈圧の変化の検出に対して最高感度を達成する波形を選択するために、3匹のイヌで、最初はインビトロで、次いでインビボで、4つの入力送信サイクルを用いて研究を行った。4C曲線アレイを有するLogiq9スキャナ(GE Healthcare、Waukesha、WI、USA)を用いて、2.5MHzの高周波(RF)データを取得した。スキャンは、4MHzのBモード・イメージングおよび2.5MHzで送信し1.25MHzで受信するSHI造影モードによるデュアル・イメージングモードで行われた。本研究では、パーフルオロブタンの脂質安定化ガス充填気泡であるゾナゾイド(GE Healthcare、Oslo、Norway)を造影剤として使用した。圧力の増加とともに低調波振幅が直線的に減少することが、インビトロのすべての波形について観察された( $r$ は $-0.77 \sim -0.93$ ;  $p < 0.001$ )。インビトロおよびインビボの両方の結果において、狭帯域パルスと比較して、広帯域パルスについてはSHAPE較差と変化する圧力との有意により高い相関があった。最高の相関は、ガウス窓二項フィルタ処理矩形波で達成され、 $-0.95$ の $r$ 値であった。

10

20

#### 【0064】

本明細書は、最良の形態を含む本発明を開示するために、また、任意の装置またはシステムを製造および使用することならびに任意の組み込まれた方法を実行することを含む、任意の当業者が本発明を実施することを可能にするために、例を使用する。本発明の特許可能な範囲は、特許請求の範囲によって規定され、当業者が想到する他の例を含むことができる。そのような他の例は、特許請求の範囲の文字通りの文言と相違しない構造的要素を有する場合、または特許請求の範囲の文字通りの文言との実質的な差異を有しない等価な構造的要素を含む場合、特許請求の範囲の範囲内にあることが意図されている。本文中で言及された特許および特許出願はすべて、あたかもそれらが個々に組み込まれているかのように、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

#### 【0065】

下記の例は、SHAPEで使用するための様々な波形を評価するために行われたインビトロおよびインビボの実験に関する。

#### 【0066】

##### 材料および方法

#### 【0067】

本研究では、SHIおよびSHAPEのための一組の8つのパルス波形がテストされた。波形は、それらの包絡線およびアルファベット順のネーミングとともに、図1に示されている。矩形波は、本発明者らによって行われた以前の研究すべてにおいて使用された電流パルスであり、波形Aとして示されている。4C曲線アレイを有するLogiq9スキャナ(GE Healthcare、Waukesha、WI、USA)を用いて、12Hzのフレームレートで、焦点ゾーン深度(9cm)で高周波(RF)データを取得した。スキャンは、本発明者らの以前のSHAPE研究(Halldorsdottir et al., 前出; Dave et al., 2012 *Ultrasound Med Biol*, 前出; Dave et al., 2011 *Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*; 58(1): 2056-2066; Dave et al., 2012 *Am J Physiol: Heart and Circulatory Physiol*; 303(1): H126-H132; Dave et al.

40

50

, 2012 Jacc: Cardiovasc Imaging; 5(1): 87-92; Dave et al., 2012 Comparative Medicine; 62(5): 419-426; Eisenbrey et al., 2011 Ultrasonics; 51(8): 890-897)に基づいて、4 MHzで動作するBモードおよび2.5 MHzで4サイクルパルスを送信し1.25 MHzで受信する造影SHIによるデュアル・イメージングモードで行われた。

#### 【0068】

各取得からのデータは、専用のソフトウェア(GE Global Research、Niskayuna NY、USA)を用いて抽出されたDICOMファイルおよびRFデータとして保存された。抽出されたデータは、Bモードおよび低調波RFデータの両方を与え、後者は、1.25 MHzの中心周波数および0.50 MHzの帯域幅を有するDCフィルタ処理されたBモード・データである。

10

#### 【0069】

さらに、0~100%の入射音圧を、標準的な水浴手法を使用して、較正された0.5 mmニードルハイドロホン(Precision Acoustics、Dorchester、Dorset、UK; 2.5 MHzで337 mV/MPaの感度)を用いて、4 Cトランスデューサの焦点においてインビトロで測定した。測定された最大の入射音圧は、ピーク・トゥ・ピークで1.0~1.6 MPaの範囲にあった。

#### 【0070】

##### インビトロの実験設定

20

#### 【0071】

2.25 Lの水タンクを使用して、10 mmHgから40 mmHgまで変化する静水圧での造影信号を測定した。水タンクは、薄いプラスチック(厚さ: 1.5 mm; Haldorsdottir et al., 前出)から作られた音響窓も備えていた。内部の圧力は、タンクの後壁の特定の入り口を通して空気を注入することによって変えることができ、圧力計(OMEGA Engineering社、Stamford、CT、モデルDPG1000B-05G)によってモニタされた。タンクの頂部の入り口は、微小気泡を注入し、圧力計を配置するために構築された。生理食塩水(Isoton II; Coulter、Miami、FL)中に造影剤を0.2 mL/Lの用量で注入した後、スキャナを用いて、各圧力値に対して(3回繰り返して)個々の波形それぞれに関連付けられた最適化された音響パワーでRFデータを取得した。混合物は、磁気攪拌機によって均質に保たれた。すべてのデータは、3回繰り返して取得された。

30

#### 【0072】

##### インビボの実験設定

#### 【0073】

動物研究はすべて、本発明者らの大学の動物実験委員会によって承認され、NIHによって提供されたガイドラインに従って行われた。合計3匹のイヌを24時間断食させて、門脈の流れを減らし、したがって、実験のばらつきを減らした(Wylie and Churchill-Davidson 2004「A Practice of Anesthesia: British Journal of Anesthesia」; Arnold, London: Healy & Knight, Eds.)。イヌは、標準的な技法を使用して、全処置中に麻酔下に置かれた。イヌは、正常な体温を維持するために加温ブランケット上に置かれた。トランスデューサとの音響インタフェースを改善するために、これらイヌの腹部を剃毛してジェルで覆った。

40

#### 【0074】

正中腹部切開を行い主門脈へのアクセスを提供した。造影剤注入のために18ゲージのカテーテルを前肢静脈に留置した。圧力カテーテル(Millar Instruments社、Houston、TX、USA)を、トランスデューサ制御ユニット(TCB500、Millar Instruments)を介してデジタル・オシロスコープ(Model 9350 AM、LeCroy、Chestnut Ridge、NY、USA)

50

に接続し、次に、SHAPE研究と同時に圧力測定値を取得するために脾静脈を通して主門脈内へ前進させた。4Cプローブを門脈上に経皮的に留置した。10年を超える経験を有する超音波検査者がすべてのスキャンを行った。超音波検査者および医師は、標準的なグレイスケール・イメージングを使用して、門脈内の圧力カテーテルの存在および門脈の開存性を確認した。

#### 【0075】

以前の経験に基づいて、生理食塩水(120ml/時)および0.18mL/kg/時のゾナゾイドの静脈内混注が用いられた(Eisenbrey et al., 2013、前出; Halpern et al., 2002 Radiology; 222(2): 361-366)。すべてのデータは、門脈内のゾナゾイド微小気泡の視覚的な検証の後に収集された。

10

#### 【0076】

音響パワーは、本発明者らのグループ(Dave et al., 2012 Ultrasound Med Biol、前出)によって以前に開発されたアルゴリズムを使用して、8つの波形のそれぞれに対して独立に最適化された。造影画像において、門脈内部のROIが選択され、自動パワー制御アルゴリズムを開始して、変化する深さおよび減衰を考慮して最大のSHAPE感度に対する最適音響出力パワーを決定した。簡単に言えば、自動プログラムは、すべての音響出力レベルについてデータを取得し、抽出された低調波振幅が音響出力の関数としてプロットされる。ロジスティック曲線をデータに適合させ、変曲点が最大のSHAPE感度の点であることが示されているため、変曲点を最適化されたパワーとして選択する(Shi et al., 1999 Ultrasound Med Biol、前出)。そのような1つの曲線が図2に示されている。

20

#### 【0077】

肝臓微小循環系の塞栓症による門脈圧亢進症の誘発前後に、シネループを6秒間、3回繰り返して収集した。これは、4~5mLの生理食塩水と混合した約5mLのジェルフォーム(Ethicon, Somerville, NJ)(10~30mmHgの圧力値となる)を主門脈内に注入することによって行われた。

#### 【0078】

##### データ処理および解析

#### 【0079】

各取得からのRFデータは、上述したような専用のソフトウェア(GE Global Research)を使用して抽出された。超音波検査者によって事前に識別された門脈内部の領域は、(RFデータからの再生像から編集された)Bモード像の最大強度投影(MIP)上で選択され、6秒間の取得(約27~30フレーム)全体を通して固定された。低調波振幅は、1.25MHz付近で0.5MHzの帯域幅で計算された。相関係数および回帰直線の勾配を計算して、最高の感度を有する波形、および圧力との相関についてチェックした。負の勾配が最も大きく、低調波振幅と圧力との間の相関係数(r)が大きく負である波形が、臨床試験においてさらに使用するために選択された。すべての統計解析は、Matlab 2014b(The MathWorks社、Natick, MA, USA)を用いて行われた。また、波形は、広帯域(波形B、E、F、GおよびH)と狭帯域(波形A、CおよびD)の2つのグループに分けられ、一方のグループがもう一方のグループよりも性能が良好であったかどうかを判定するために解析された。

30

40

#### 【0080】

##### 結果

#### 【0081】

##### インビトロ

#### 【0082】

インビトロのタンク・データは、結果として低調波振幅変化と静水圧との間に-0.77~-0.95の範囲にある相関値をもたらした。低調波振幅のすべての変化は、圧力の増加とともに統計的に有意であった( $p < 0.001$ )。図3は、インビトロの設定にお

50

いて圧力を増加させるとともに、低調波振幅が低下することを示す。8つの波形すべてについて、相関係数および低調波振幅と圧力変化との間の勾配に対する値が、以下の表1に提示されている。

【0083】

表1：インビトロの8つの波形すべて（A～H）に対する勾配（低調波振幅と周囲圧力間）およびr値

【表1】

	A	B	C	D	E	F	G	H
勾配（dB/mmHg）	-0.10	-0.17	-0.06	-0.09	-0.17	-0.14	-0.13	-0.14
r	-0.88	-0.90	-0.79	-0.77	-0.95	-0.93	-0.91	-0.81

10

【0084】

インビボ

【0085】

1番目のイヌでは、8つの波形すべてにわたって、正常ベースライン圧は、 $9.9 \pm 0.0$  mmHgであり、この圧は、高血圧症の誘発後に $39.2 \pm 0.4$  mmHgに増加した。2番目のイヌについては、ベースライン圧は、 $9.4 \pm 0.0$  mmHgであり、この圧は、ジェルフォーム注入後に $20.0 \pm 0.8$  mmHgに上昇した。3番目のイヌについては、ベースライン圧は、 $11.2 \pm 0.8$  mmHgであり、この圧は、高血圧症の誘発後に $34.8 \pm 1.6$  mmHgに増加した。

20

【0086】

図4は、門脈および圧力カテテルを強調するBモード画像およびSHI画像を、そのMIP投影上のROI選択と共に示している。1.25 MHz付近の0.5 MHz帯域幅におけるすべてのフレームにわたる平均的な信号は、低調波信号を与えた。3番目のイヌの全体的な低調波振幅は、他の2匹の場合よりもはるかに低く（約12 dB）、妥当な圧力推定値を生成するにはノイズフロアに近すぎた。これは、薬剤の不適切な再構成に起因する可能性がある。それゆえに、3番目のイヌからのデータは、除外されなければならない。他の2匹のイヌは、インビトロで得られたものに非常に類似した結果を生成した。1番目のイヌでは、高血圧症前の平均最大低調波振幅は、 $61.1 \pm 2.00$  dBであり、これは、波形Eに対するジェルフォーム注入後に $47.7 \pm 3.95$  dBに低下した。2番目のイヌにおいて波形Eに対する低調波振幅が、高血圧症の誘発後に、 $58.1 \pm 1.14$  dBの平均最大低調波振幅から $44.8 \pm 1.43$  dBに同様に低下することが観察された。ジェルフォーム注入後の低調波振幅の低下は、残りの2匹のイヌについて8つの波形すべてに対して統計的に有意であることが分かった（ $p < 0.01$ ）。

30

【0087】

1番目のイヌについては、広帯域波形のグループに対する相関係数は、 $-0.80$ であり、これは、 $-0.63$ の相関係数を有する狭帯域波形よりもはるかに良好であった。同様の結果が第2のイヌについても見られ、広帯域のグループが、 $-0.32$ のr値を有する狭帯域グループと比較して、 $-0.83$ のはるかに良好な相関を有していた（ $p < 0.05$ ）。広帯域グループ内で他の波形よりもはるかに良好な波形はなかった（ $p > 0.05$ ）。

40

【0088】

しかしながら、1番目のイヌでは、広帯域グループ内では、波形Eは、 $-0.95$ のr値で $-0.44$  dB/mmHgの最も高い較差を有していた。波形GおよびHは、他の波形と比較してより緩い勾配を有し、Gは、 $-0.72$ の最も低い相関を有していた。値は、以下の表2に与えられている。

【0089】

表2：両方のイヌについて8つの波形すべて（A～H）に対する勾配（低調波振幅と周

50

圧力間) および r 値

【表 2】

波形	イヌ 1		イヌ 2	
	勾配 (dB / mHg)	r 値	勾配 (dB / mHg)	r 値
A	-0.25	-0.91	-0.01	0
B	-0.37	-0.84	-0.26	-0.92
C	-0.32	-0.91	-0.16	-0.85
D	-0.33	-0.92	-0.2	-0.98
E	-0.44	-0.95	-0.46	-0.96
F	-0.2	-0.98	-0.28	-0.85
G	-0.28	-0.72	-0.49	-0.94
H	-0.33	-0.96	-0.51	-0.92

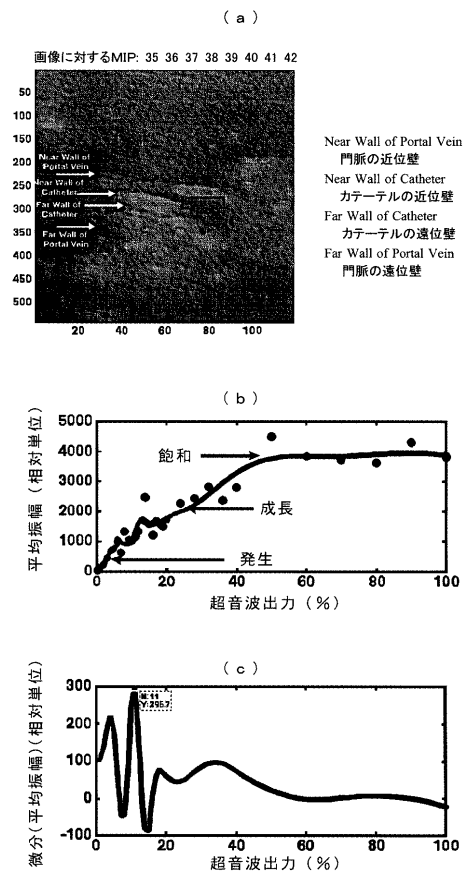
10

20

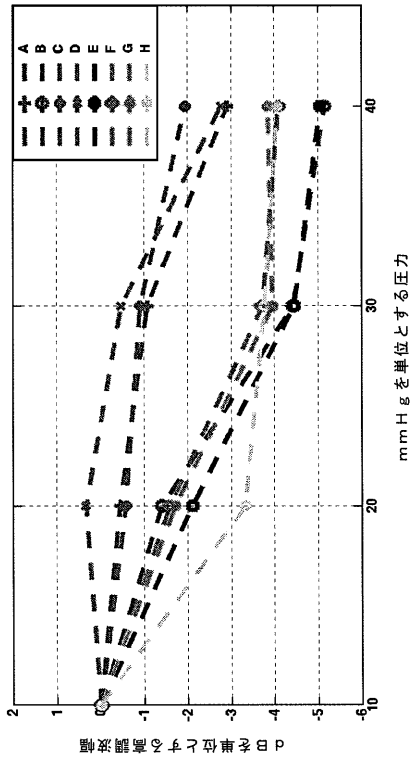
【図 1】

	摘要	入力波形	ハイドロホン
A	矩形波		
B	ガウス窓矩形波		
C	正弦波		
D	二項フィルタ処理矩形波		
E	ガウス窓二項フィルタ処理矩形波		
F	ガウス窓二項フィルタ処理矩形90°シフト		
G	チャープアップ		
H	チャープダウン		

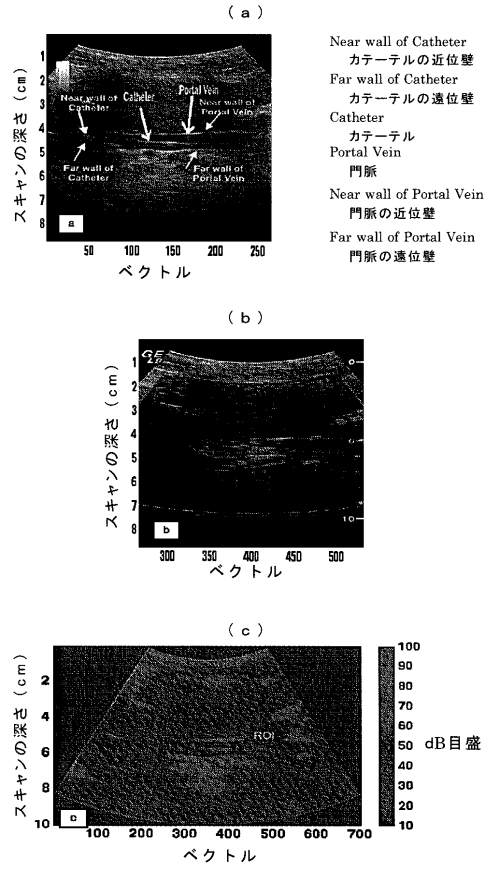
【図 2】



【 図 3 】



【 図 4 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/056154

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61B8/04 A61B8/08 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VALGERDUR G HALLDORSDDOTTIR ET AL: "Subharmonic Contrast Microbubble Signals for Noninvasive Pressure Estimation under Static and Dynamic Flow Conditions", ULTRASONIC IMAGING, DYNAMEDIA INC., SILVER SPRING, MD, US , vol. 33/3, no. 3 1 July 2011 (2011-07-01), pages 153-164, XP009503491, ISSN: 0161-7346, DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.1177/016173461103300301 Retrieved from the Internet: URL:http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/016173461103300301 [retrieved on 2018-02-14] cited in the application the whole document ----- -/--	1-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 15 February 2018		Date of mailing of the international search report 27/02/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Willig, Hendrik

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/056154
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DAVE J K ET AL: "On the implementation of an automated acoustic output optimization algorithm for subharmonic aided pressure estimation", ULTRASONICS, IPC SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS LTD. GUILDFORD, GB, vol. 53, no. 4, 2 January 2013 (2013-01-02), pages 880-888, XP028998761, ISSN: 0041-624X, DOI: 10.1016/J.ULTRAS.2012.12.010 the whole document -----</p>	1-31
Y	<p>LIU SIYU ET AL: "Ambient Pressure Evaluation Through Sub-Harmonic Response of Chirp-Sonicated Microbubbles", ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 43, no. 1, 4 October 2016 (2016-10-04), pages 332-340, XP029838880, ISSN: 0301-5629, DOI: 10.1016/J.ULTRAMEDBIO.2016.08.019 the whole document -----</p>	1-31

---

 フロントページの続き

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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

(72) 発明者 フォースバーグ・フレミング

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19444、ラフィーエット ヒル、コトラー ドライブ  
4139

(72) 発明者 ミルズ・デヴィッド

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 12309、ニスカユナ、リサーチ サークル 1

(72) 発明者 アイゼンブレイ・ジョン・アール

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19128、フィラデルフィア、サミット アヴェ 631

(72) 発明者 ウォレス・カーク

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 12309、ニスカユナ、リサーチ サークル 1

(72) 発明者 グプタ・イプシタ

インド国 ノイダ 201301、エー98/エー セクター 34、サチャ メディカル セン  
ター

Fターム(参考) 4C601 DD15 DE06 DE10 DE12 EE03 JC37

