

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 2 区分

【発行日】平成24年4月5日(2012.4.5)

【公表番号】特表2008-508023(P2008-508023A)

【公表日】平成20年3月21日(2008.3.21)

【年通号数】公開・登録公報2008-011

【出願番号】特願2007-523505(P2007-523505)

【国際特許分類】

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

【F I】

A 6 1 B 5/05 3 8 3

【誤訳訂正書】

【提出日】平成24年2月16日(2012.2.16)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

健常組織と腫瘍組織とを識別する方法であって、当該方法が、

(a) 過分極 ^{13}C -ピルビン酸塩を含む組成物が予め投与された被験者から、 ^{13}C -ピルビン酸塩の ^{13}C -MR画像と、その ^{13}C -含有代謝物質であるアラニンの ^{13}C -MR画像と ^{13}C -含有代謝物質である乳酸塩の ^{13}C -MR画像を得る工程と、

(b) 乳酸塩の画像に、反転したピルビン酸塩及び／又はアラニンの画像を乗算することによって、ピルビン酸塩及び／又はアラニンの量に関して乳酸塩の画像を補正する工程とを含んでおり、補正した乳酸塩の画像における高い画像信号が腫瘍組織の指標となる、方法。

【請求項 2】

工程 a) における ^{13}C -MR画像を得るために、多重エコーを用いて周波数情報を符号化するイメージングシーケンスを使用する、請求項 1記載の方法。

【請求項 3】

工程 a) における ^{13}C -MR画像が、 ^{13}C -ピルビン酸塩を含む組成物の投与後 400 秒以内で得られる、請求項 1又は請求項 2記載の方法。

【請求項 4】

プロトンMRI造影剤を用いて又は用いずにプロトン画像をさらに取得する、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

健常組織と腫瘍組織とを識別する方法であって、当該方法が、

(b) 過分極 ^{13}C -ピルビン酸塩を含む組成物が予め投与された被験者から得られた ^{13}C -ピルビン酸塩の ^{13}C -MR画像と、その ^{13}C -含有代謝物質であるアラニンの ^{13}C -MR画像と ^{13}C -含有代謝物質である乳酸塩の ^{13}C -MR画像とについて、乳酸塩の画像に、反転したピルビン酸塩及び／又はアラニンの画像を乗算することによって、ピルビン酸塩及び／又はアラニンの量に関して乳酸塩の画像を補正する工程を含んでおり、補正した乳酸塩の画像における高い画像信号が腫瘍組織の指標となる、方法。

【請求項 6】

過分極 ^{13}C -ピルビン酸塩が、DNP法によって ^{13}C -ピルビン酸及び／又は ^{13}C -ピ

ルビン酸塩を過分極することによって得られる、請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

^{13}C －ピルビン酸塩を含む組成物が、リン酸塩緩衝液 ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$)、ACES、PIPES、イミダゾール/ HCl 、BES、MOPS、HEPES、TES、TRIS、HEPPS 及び TRICIN からなる群から選択される 1 種以上の緩衝液をさらに含む、請求項 1 乃至請求項 6 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】

工程 (b) における補正が、

(i) 乳酸塩の画像並びにピルビン酸及び／又はアラニンの画像を各々の画像における最大値で正規化することと、

(i i) 正規化した乳酸塩の画像に、反転したピルビン酸塩及び／又はアラニンの画像を乗算することと、

(i i i) 工程 (i i) の結果を最初の乳酸塩の画像を乗算することとを含む、請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 9】

腫瘍が、脳腫瘍、乳ガン、大腸／結腸直腸ガン、肺ガン、腎ガン、頭部及び頸部腫瘍、筋腫、胃ガン、食道ガン、卵巣腫瘍、膵臓ガン又は前立腺ガンである、請求項 1 乃至請求項 8 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 10】

生体内での MR 腫瘍治療のモニタリング及び／又は腫瘍のステージの判定するための、請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0005

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0005】

一方、血液プール MR 造影剤、例えば、超常磁性酸化鉄粒子は、血管系内に長時間残留する。これらは、肝臓内でのコントラストの強調だけでなく、腫瘍内の脈管形成等に起因する「漏出性の」毛細血管壁等といった毛細血管の透過性異常の検出にも極めて有用であることが実証されている。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0007

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0007】

国際公開第 99/35508 号には、過分極した高 T_1 剤の溶液を MR 造影剤として用いる、患者の MR 検査法が開示されている。「過分極」という用語は、高 T_1 剤中の NM R 活性核種、すなわちスピニングがゼロでない核種、好ましくは ^{13}C －又は ^{15}N －核種の核分極を増大させることを意味する。NM R 活性核種の核分極を増大させると、核スピニングが励起状態にある核種と基底状態にある核種の分布差が顕著に増大し、MR 信号の強度が 100 倍以上に増強される。 ^{13}C －及び／又は ^{15}N －が濃縮された高 T_1 剤を用いると、 ^{13}C 及び／又は ^{15}N の天然存在比は無視できるほど低いのでバックグラウンド信号の影響がほぼなくなり、画像のコントラストが好都合に高くなる。過分極に適した様々な有望な高 T_1 剤及びそれらの MR 造影剤としての使用について開示されており、それらの例としては、限定的ではないが、酢酸塩、ピルビン酸塩、シュウ酸塩又はグルコン酸塩、グルコース又はフルクトース等の糖、尿素、アミド、グルタミン酸塩、グリシン、システイン又はアルパラギン酸塩等のアミノ酸、ヌクレオチド、アスコルビン酸等のビタミン、ペニシリン

誘導体及びスルホンアミド等の非内在性化合物及び内在性化合物が挙げられている。さらに、クエン酸回路のような通常の代謝サイクルの中間体、例えばフマル酸やピルビン酸等が、代謝活性のイメージングに好ましい造影剤であると記載されている。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0008

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0008】

強調しておくべきこととして、過分極造影剤の信号は、緩和によって、さらには患者の身体に投与した後、希釈によっても減衰する。従って、患者の体内の標的部位に高度に過分極した状態で薬剤が分布できるように、体液（血液等）中での造影剤の T_1 値は十分に高くなければならない。

【特許文献 1】国際公開第 99/35508 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 98/58272 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 01/96895 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 88/10419 号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第 90/00904 号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第 91/12024 号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第 93/02711 号パンフレット

【特許文献 8】国際公開第 96/39367 号パンフレット

【非特許文献 1】C. Claussen et al., *Neuroradiology* 1985; 27: 164-171

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0011

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0011】

NMR 活性化された ^{13}C -核種の過分極は、様々な方法（例えば、国際公開第 99/35508 号）によって行なうことができ、好ましい方法は、希ガスからの分極の移動、「ブルート・フォース」、スピン冷凍及び DNP である。過分極 ^{13}C -ピルビン酸塩を得るには、 ^{13}C -ピルビン酸塩を直接分極するか、或いは ^{13}C -ピルビン酸を分極してから分極 ^{13}C -ピルビン酸塩を塩基での中和などによって分極 ^{13}C -ピルビン酸塩へと変換するのが好ましい。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0013】

過分極 ^{13}C -ピルビン酸塩を得る別の好ましい方法は、超低温及び超高磁場における熱力学平衡によって NMR 活性核種に分極を与えることである。NMR 分光計の動作磁場及び動作温度と比較して、過分極は、超高磁場及び超低温（ブルート・フォース）によってもたらされる。使用される磁場強度は、できるだけ高い強度が好ましく、1 T を超える強度が適しており、5 T を超える強度が好ましく、15 T 以上の強度がさらに好ましく及び、20 T 以上の強度が特に好ましい。温度は、超低温である必要があり、例えば、4.2 K 以下、好ましくは 1.5 K 以下、さらに好ましくは 1.0 K 以下、特に好ましくは 100 m K 以下である。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

^{13}C ピルビン酸及び／又は ^{13}C －ピルビン酸塩のいずれを用いるかは、主に、DNP処理で使用する常磁性試薬に依存する。常磁性試薬が ^{13}C －ピルビン酸に可溶性である場合、 ^{13}C －ピルビン酸が好ましく使用され、常磁性試薬と ^{13}C －ピルビン酸によって液体混合物、好ましくは液体溶液が形成される。常磁性試薬が ^{13}C －ピルビン酸に可溶性でない場合、 ^{13}C －ピルビン酸塩及び／又は ^{13}C －ピルビン酸と、少なくとも1種の共溶媒とを使用して液体混合物、好ましくは液体溶液を形成する。DNPがうまくいくか否か及びその際の分極のレベルは、分極される化合物と常磁性化合物が互いに緊密に接触できるかに依存することが明らかである。従って、共溶媒は、好ましくは、常磁性試薬と ^{13}C －ピルビン酸及び／又は ^{13}C －ピルビン酸塩とが溶解する共溶媒又は共溶媒の混合物である。 ^{13}C －ピルビン酸塩に対しては、水が共溶媒として好ましく用いられる。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0017】

さらに、試料混合物を冷却／冷凍する際に結晶化試料ではなくガラス試料を形成する場合に、DNP法でより高い分極レベルが達成されることが判明した。繰り返すと、ガラスが形成されると、常磁性試薬と分極される化合物とをより緊密に接触させることができる。常磁性試薬が ^{13}C －ピルビン酸に対して可溶性であれば、 ^{13}C －ピルビン酸は、好適なガラス形成剤あるため、DNP処理で好ましく使用される。 ^{13}C －ピルビン酸塩は塩であり、 ^{13}C －ピルビン酸塩の水溶液及び常磁性試薬の液体混合物は、凍結する時に結晶化した試料となる。これを防ぐには、グリセロール、プロパンジオール又はグリコール等のガラス形成能の高い共溶媒をさらに追加することが好ましい。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0041

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0041】

本発明の方法で使用するため、過分極 ^{13}C －ピルビン酸塩は、ヒト又はヒト以外の動物身体への投与に適した組成物として提供される。組成物は、好ましくは、上記の緩衝液又は緩衝液の混合物を含む。組成物は、薬学的に許容できる慣用の担体、賦形剤及び製剤補助剤をさらに含んでもよい。従って、組成物は、例えば、安定化剤、オスモル濃度を調整する薬剤、溶解補助剤を含んでもよい。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0042

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0042】

ピルビン酸塩は、高濃度であっても人体に対して高い耐性を有する内在性の化合物である。クエン酸回路の前駆体として、ピルビン酸塩は人体内で代謝上重要な役割を果たしている。ピルビン酸塩は数種の化合物に変換され、アミノ基転移によってアラニンを生成し、酸化的脱炭酸によりピルビン酸塩はアセチル－C o Aと炭酸水素塩とに変換され、ピル

ビン酸塩の還元によって乳酸が生成し、カルボキシル化によりオキサロ酢酸塩が生成する。

【誤訳訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0043

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0043】

今回、過分極 ^{13}C -ピルビン酸塩から過分極 ^{13}C -乳酸塩、過分極 ^{13}C -炭酸水素塩（ $^{13}\text{C}_1$ -ピルビン酸塩、 $^{13}\text{C}_{1,2}$ -ピルビン酸塩及び $^{13}\text{C}_{1,2,3}$ -ピルビン酸塩の場合のみ）及び過分極 ^{13}C -アラニンへの変換を、生体内でのMRイメージングを用いた腫瘍組織と健常組織との識別に利用できることが判明した。このことは、過分極化合物の T_1 が緩和及び希釈のため減衰することに鑑みると、驚くべきことである。ヒトの全血中 37°C で、 $^{13}\text{C}_1$ -ピルビン酸塩の T_1 緩和時間は約42秒である。しかし、過分極 ^{13}C -ピルビン酸塩から過分極 ^{13}C -乳酸塩、過分極 ^{13}C -炭酸水素塩及び過分極 ^{13}C -アラニンへの変換は十分に速く、 ^{13}C -ピルビン酸塩及びその代謝産物に由来する信号を検出することができる。アラニン、炭酸水素塩及び乳酸塩の量は、研究対象である組織の代謝状態に依存する。 ^{13}C -乳酸塩、過分極 ^{13}C -炭酸水素塩及び過分極 ^{13}C -アラニンのMR信号強度は、これらの化合物の量及び検出時における分極の残存率に関連しているため、過分極 ^{13}C -ピルビン酸塩の ^{13}C -乳酸塩、過分極 ^{13}C -炭酸水素塩及び過分極 ^{13}C -アラニンへの変換を観測することにより、非侵襲的なMRイメージングを用いた、ヒト又はヒト以外の動物体内における生体内での代謝プロセスの検討を行うことができる。

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0053

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0053】

ピルビン酸塩の信号による補正を行うためには、乳酸塩及びピルビン酸塩の画像を個々の画像における最大値で正規化する。次に、正規化した乳酸塩の画像に、反転したピルビン酸塩の画像（例えば、画像内のピルビン酸塩の信号の最大強度からすべてのピクセルについてピルビン酸塩の信号強度を減じた差）を乗算する。最終段階として、上記の操作により得られた中間結果に元の乳酸塩の画像を乗算する。

【0054】

代謝が変化している領域を強調するために、 ^{13}C -アラニンの信号強度の減少と関連のある強度の高い ^{13}C -乳酸塩の信号を、上の段落で述べたような操作に用いることができ、これによりアラニンに対して存在比率の高い乳酸塩の画像が得られる。驚くべきことに、腫瘍領域の同定、すなわち、腫瘍組織と正常組織の識別は、この補正によっても改善される。アラニンの信号による補正を行うためには、乳酸塩及びアラニンの画像を個々の画像における最大値で正規化する。次に、正規化した乳酸塩の画像に、反転したアラニンの画像（例えば、画像内のアラニンの信号の最大強度からすべてのピクセルについてアラニンの信号強度を減じた差）差を乗算する。最終段階として、上記の操作により得られた中間結果に元の乳酸塩の画像を乗算する。同様に、 ^{13}C -炭酸水素塩の信号も、解析に用いることができる。さらに、プロトンMRI造影剤を用いて、或いは用いずに取り込みを行ったプロトン画像を解析に用いて、解剖学的画像及び／又は組織灌流画像を得ることもできる。