

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年6月29日 (29.06.2006)

PCT

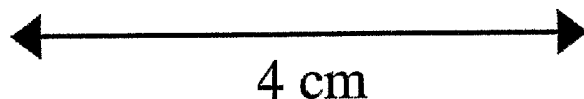
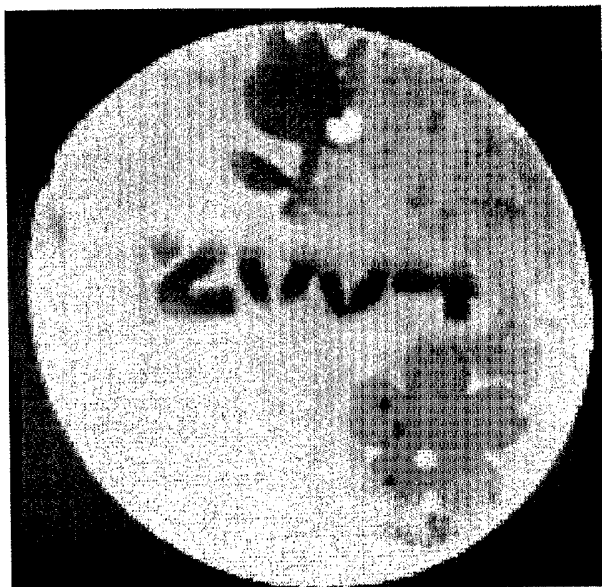
(10) 国際公開番号
WO 2006/068294 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 49/00 (2006.01) A61B 5/055 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/024003
- (22) 国際出願日: 2005年12月21日 (21.12.2005)
- (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 2004-374878
2004年12月24日 (24.12.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県 川口市 本町 4 丁目 1 番 8 号 Saitama (JP). 日本電気株式会社 (NEC CORPORATION) [JP/JP]; 〒108-8001 東京都 港区 芝五丁目 7 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯島 澄男 (IJIMA, Sumio) [JP/JP]; 〒467-0032 愛知県 名古屋市 瑞穂区 弥富町 紅葉園 7-404 Aichi (JP). 宮脇 仁 (MIYAWAKI, Jin) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市 松代 4-9-10 F202 Ibaraki (JP). 湯田 坂 雅子 (YUDASAKA, Masako) [JP/JP]; 〒300-2635 茨城県 つくば市 東光台 2-8-3 Ibaraki (JP). 中村 栄一 (NAKAMURA, Eiichi) [JP/JP]; 〒113-0021 東京都 文京区 本駒込 5-3-3-1001 Tokyo (JP). 磯部 寛之 (ISOBE, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒116-0014 東京都 荒川区 東日暮里 6-40-9-704 Tokyo (JP). 依光 英樹 (YORIMITSU, Hideki) [JP/JP]; 〒617-0006

/続葉有/

(54) Title: CONTRAST MEDIUM

(54) 発明の名称: 造影剤



(57) Abstract: A contrast medium characterized in that each of individual carbon nanohorns constituting a carbon nanohorn aggregate at its side wall or forefront has an opening, and that metal M (the metal M is at least one member selected from among paramagnetic metals, ferromagnetic metals and superparamagnetic metals) or a compound of the metal M is incorporated or dispersed in the interior or on the surface of each of the carbon nanohorns. There is provided a contrast medium characterized by containing a Gd oxide. The provided contrast medium when used as a contrast medium for MRI satisfies the requirement of low toxicity, enables diagnosis of minute region and facilitates mass synthesis. Further, there is provided a contrast medium characterized by consisting of a carbon nanohorn aggregate.

(57) 要約: カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーンがその側壁又は先端に開口部を有し、個々のカーボンナノホーンの内部又は表面に金属M(ただし、Mは常磁性体金属、強磁性体金属及び超常磁性体金属の中から選択される少なくとも1種)又は金属Mの化合物が内包又は分散されていることを特徴とする造影剤。Gd酸化物を含むこ

とを特徴とする造影剤。MRI用造影剤として使用した場合に、低毒性の要望を満たし、微細領域の診断が行え、しかも大量合成が容易な造影剤を提供する。カーボンナノホーン集合体よりなることを特徴とする造影剤。



京都府 向日市 上植野町車返 8-10 向日職員宿
舎 1-204 Kyoto (JP). 今井 英人 (IMAI, Hideto)
[JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市 松代 4-8-3 松
代ハイツ 401 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 西澤 利夫 (NISHIZAWA, Toshio); 〒107-0062
東京都 港区 南青山 6 丁目 1 番 1 号 スリーエフ南
青山ビルディング 7F 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, 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, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, 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.

(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, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

造影剤

技術分野

この出願の発明は、造影剤に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、ナノテクノロジーを利用した、MRI診断、あるいは材料や構造物の外からはわからない欠陥診断等に好適に利用することができる新規な造影剤に関するものである。

背景技術

従来より、ガドリニウム（Gd）を用いた造影剤がMRI診断に使用されてきたが、これはGdをイオンあるいはイオン性化合物としてつかうものである。また、鉄（Fe）を用いた造影剤もFeをイオンもしくは酸化鉄としてMRI診断につかうものである。

一方、近年のナノテクノロジーの急速な展開により、カーボンのナノ構造体であるフラーレンを用いたMRI用造影剤も提案されている。たとえば、特許文献1には、フラーレンのアニオンラジカル塩を有効成分として含有した造影剤が提案されている。

特許文献2には、平均粒径が0.5～1nmの金属内包フラーレンをコアとして、このコアの表面をスルホン基、ケトン基、アミノ基及びアルキル基からなる群より選ばれる官能基を有する多糖類で被覆した造影剤が提案されている。

さらに、特許文献3には、フラーレンの中に1個又は2個のGdが内包された造影剤が提案されている。

特許文献1：特開平7-233093号公報

特許文献2：特開平8-143478号公報

特許文献3：特開2001-114713号公報

特許文献4：特開2003-20215号公報

非特許文献1：Hashimoto, A.; Yorimitsu, H.; Ajima, K.; Suenaga, K.; Isobe, H.; Miyawaki, J.; Yudasaka, M.; Iijima, S.; Nakamura, E., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, p. 8527-8530, 2004

発明の開示

ところが、MRI診断においてGdをイオンあるいはイオン性化合物（たとえば、DTPA (diethylenetriamine pentaacetic acid)、EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid)、DOTA (tetraazacyclododecane-N,N,N,N-tetraacetic acid)等）として使用した場合、生体に対する毒性が懸念され、また水溶性であるため生体内で溶解拡散し、使用上問題があった。また、Feの場合もイオンとして使用されることが多く、生体内での拡散を防ぎにくく、使用上問題があった。

一方、フラーレンは、大きさが0.5～1nm程度であるため、MRI用造影剤として用いた場合に微細領域の診断はできるものの、サイズの大きな分子を内包することができないという問題があった。さらに、合成が困難であるということも問題であった。

そこで、この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたもので、低毒性の要望を満たし、微細領域の診断が行え、しかも合成が容易な造影剤を提供することを課題とする。

また、この出願の発明は、材料や構造物の外からはわからない微細な欠陥診断等にも適用することができる造影剤を提供することを別の課題とする。

この出願の発明は、上記課題を解決するものとして、第1には、カーボンナノホーン集合体よりなることを特徴とする造影剤を提供する。

また、第2には、上記第1の発明において、前記カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーンがその側壁又は先端に開

口部を有していることを特徴とする造影剤を提供する。

また、第3には、上記第1又は第2の発明において、前記カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーンに金属M（ただし、Mは常磁性体金属、強磁性体金属及び超常磁性体金属の中から選択される少なくとも1種）又は金属Mの化合物が内包されていることを特徴とする造影剤を提供する。

また、第4には、上記第1又は第2の発明において、前記カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーン表面上に金属M（ただし、Mは常磁性体金属、強磁性体金属及び超常磁性体金属の中から選択される少なくとも1種）又は金属Mの化合物が分散されていることを特徴とする造影剤を提供する。

また、第5には、上記第3又は第4の発明において、前記金属M又は前記金属Mの化合物の平均粒子径が0.3～100nmであることを特徴とする造影剤を提供する。

また、第6には、上記第3から第5のいずれかの発明において、前記金属Mの化合物が金属酸化物であることを特徴とする造影剤を提供する。

また、第7には、上記第3から第5のいずれかの発明において、前記金属MがGd又はFeであることを特徴とする造影剤を提供する。

さらに、第8には、上記第6の発明において、前記金属酸化物がGd酸化物又はFe酸化物であることを特徴とする造影剤を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1で作製した酸化ガドリニウム内包カーボンナノホーン集合体よりなる造影剤のTEM像を示す図であり、(a)と(b)がHT600-GdOx580のTEM像、(c)がHT700-GdOx580のTEM像である。

図2は、実施例1で作製した酸化ガドリニウム内包カーボンナノホー

ン集合体の T 1 緩和時間と G d 濃度の関係を示す図である。

図 3 は、実施例 1 で作製した酸化ガドリニウム内包カーボンナノホーン集合体を寒天に溶かして文字型ゲルを作り、それをカーボンナノホーン集合体を含まない寒天ゲルに埋め込んだものを M R I で撮像した写真像を示す図である。

図 4 は、実施例 2 で作製した酸化鉄内包カーボンナノホーン集合体を寒天に溶かして文字型ゲルを作り、それをカーボンナノホーン集合体を含まない寒天ゲルに埋め込んだものを M R I (T 1 強調) で撮像した写真像を示す図である。

図 5 は、 T 2 強調した図 4 と同様の図である。

図 6 は、実施例 3 で作製したカーボンナノホーン集合体を寒天に溶かしてチューリップと桜の型および「 2 0 0 4 」という文字型のゲルを作り、それをカーボンナノホーン集合体を含まない寒天ゲルに埋め込んだものを M R I で撮像した T 2 強調写真像を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

この出願の発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

この出願の発明による第 1 の造影剤は、カーボンナノホーン集合体よりなることを特徴とするものである。

第 1 の造影剤に用いるカーボンナノホーン集合体は、たとえばこの出願の発明者が関わっている特許文献 4 に記載したような方法で作製することができる。すなわち、A r (アルゴン)、H e (ヘリウム)等に代表される希ガスや N₂ (窒素) ガス等をはじめとする反応不活性なガスを単体で又は 2 種以上の混合気体として雰囲気ガスとし、その雰囲気ガスの種類に応じた圧力に制御した状態で、固体状炭素単体物質を蒸発させて炭素蒸気を雰囲気ガス中に放出させることで、カーボンナノホーンが先端を外周面にして集合したカーボンナノホーン集合体を得ること

ができる。固体状炭素単体物質を蒸発させる手段としては、たとえばレーザーやアーク等を用いることができる。

第1の造影剤に用いるカーボンナノホーン集合体は、集合体を構成する個々のカーボンナノホーンの径が1～10 nm程度のものである。その形状は「ダリア」状や「つぼみ」状のもの等とすることができる。

カーボンナノホーン集合体は、その径がフラーレンに比べて比較的大きく、表面積もかなり大きく、カーボンナノチューブと比較しても人体に対する有害性が低い。

また、カーボンナノホーン集合体は、ターゲットとなる生体に応じた化学修飾を表面に施すことができる。もちろん、カーボンナノホーン集合体よりなる造影剤は、MRI以外の、材料や構造物の外からはわからない欠陥診断等にも適用することができ、微細な欠陥診断等が可能となる。

次に、この出願の発明による第2の造影剤について述べると、この第2の造影剤は、カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーンがその側壁又は先端に開口部を有していることを特徴とするものである。また、カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーンに金属M（ただし、Mは常磁性体金属、強磁性体金属及び超常磁性体金属の中から選択される少なくとも1種）又は金属Mの化合物が内包されているか、カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーン表面上に金属M（ただし、Mは常磁性体金属、強磁性体金属及び超常磁性体金属の中から選択される少なくとも1種）又は金属Mの化合物が分散されているものである。なお、必ずしもカーボンナノホーン集合体を構成する全てのカーボンナノホーンに金属又は金属の化合物が内包あるいは分散されている必要はなく、所要の造影効果が得られる程度以上であればよい。

第2の造影剤に用いるカーボンナノホーン集合体では、個々のカーボンナノホーンの側壁又は先端に開口部を形成する必要がある、また、

個々のカーボンナノホーンに金属又は金属の化合物を内包させるか、あるいは表面に金属又は金属の化合物を分散させる場合には、上記で形成した開口部を利用してその内包あるいは分散を行う。このような開口部の形成、金属又は金属の化合物の内包あるいは分散を行う方法としては、たとえばこの出願の発明者が関わる非特許文献 1 に記載されているような方法を用いることができる。

この方法では、カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーンの側壁又は先端に開口部を形成するために、酸素雰囲気中で熱処理を施す。非特許文献 1 には、420℃と580℃での酸素雰囲気中での熱処理により開口部が形成されたことが記載されている。開口部の大きさは、熱処理温度と加熱時間を調整することにより制御することができ、0.2～5 nm程度とすることができるが、これに限定されない。

カーボンナノホーンに内包あるいは分散させる金属Mとしては、常磁性体金属、強磁性体金属及び超常磁性体金属を用いることができる。

常磁性金属としては、Gd、Ce、Pr、Sm、Eu、Tb、Dy、Er、Ho、Tm、およびYbから選ばれる希土類金属、Mn、Ni、Co、Ru、Rh、ならびにPdから選ばれる金属の単体および合金を用いることができ、特に造影効果の点からGdが好ましい。

強磁性体金属としては、Fe、Ni、Coの単体および合金を用いることができ、特に造影効果の点からFeが好ましい。

超常磁性体金属としては、FeやMn、Ni、Co、Ruの単体および合金の化合物からなる強磁性体およびフェリ磁性体の微粒子からなるものを用いることができ、特に造影効果の点からFe酸化物のフェリ磁性体微粒子が好ましい。

金属Mの化合物としては、酸化物、炭化物、塩化物などを用いることができるが、これらの中で安定性の面から酸化物が好ましい。特に、金属Mの化合物を分散させる場合には、耐水性、耐酸性及び低毒性が求め

られるため酸化物が好ましい。

金属Mの酸化物としては、上記で示したものの酸化物を使用することができるが、常磁性体の金属酸化物としては、特に Gd_2O_3 などのGd酸化物（以下、酸化ガドリニウムとも称する）（ GdO_x ）が好ましい。前述のように、Gdをイオンあるいはイオン性化合物として使用した場合、生体に対する毒性が懸念され、また水溶性であるため生体内で溶解拡散し、使用上問題があったが、Gd酸化物を使用した場合には、このような問題が生じず、造影剤として有効であることがわかった。この知見はこの出願の発明者らが初めて確認したものである。

また、強磁性体あるいは超常磁性体の金属酸化物としては、 Fe_3O_4 などのFe酸化物（以下、酸化鉄とも称する）（ FeO_x ）が好ましい。

これら金属M又は金属Mの化合物のカーボンナノホーン内での大きさは0.3～20nm程度の微粒子であることが、造影効果を十分に発揮するために好ましい。特に超常磁性体の場合はナノメートルオーダーまで微粉化されているとその特性を発揮できる。

金属M又は金属Mの化合物をカーボンナノホーンに内包あるいはその表面に分散させる方法としては、たとえば非特許文献1に示すような方法を用いることができる。この方法は、たとえば酸化ガドリニウムを内包させる場合、開口部が形成されたカーボンナノホーン集合体と酢酸ガドリニウム・4水和物をエタノール中で混合、攪拌した後、濾過し、さらにエタノールで分散、超音波処理、濾過を行った後、乾燥させ、さらにアルゴンガス中で熱処理することにより目的物を得る方法である。酸化鉄を内包あるいは分散させる場合は、酢酸ガドリニウム・4水和物の代わりに酢酸鉄を用いればよい。金属M又は金属Mの化合物の内包、分散は、開口部の大きさを制御することにより選択することができる。また、内包あるいは分散させる金属M又は金属Mの化合物の大きさは、Ar、He等の不活性ガス中の熱処理温度及び加熱時間で制御することができる。

以下、実施例によりこの出願の発明についてさらに詳しく説明する。もちろん、この発明は上記の実施形態及び以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

実施例

〔実施例 1〕

室温下、アルゴンガス雰囲気、 101 kPa の圧力のチャンバー内でグラファイト原料に CO_2 レーザーを照射し、グラファイト原料を蒸発させ、ダリア状のカーボンナノホーン集合体を作製した。各カーボンナノホーンは単層であった。

次に、得られたカーボンナノホーン集合体に対し、個々のカーボンナノホーンの側壁に開口部を形成するため、酸素を $200\text{ cm}^3/\text{分}$ の流速で供給しながら、圧力を 101 kPa として、 580°C で10分間熱処理を行い、部分酸化を行った。

次に、酸化されたカーボンナノホーン集合体 (NHox と記す) 50 mg と酢酸ガドリニウム・4水和物 ($\text{Gd}(\text{OAc})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (シグマアルドリッチ社製; 純度99.9%以上)) 50 mg を、三角フラスコに入れたエタノール 20 cm^3 中で混合し、室温で24時間攪拌した後、孔径 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ のメンブレンフィルターで濾過した。そして、濾過して得た粉末を、再びエタノール (20 cm^3) 中に分散し、20秒間超音波処理した後、再び濾過し、その後真空中 (1 kPa) で12時間乾燥し、酢酸ガドリニウムを内包したカーボンナノホーン集合体 (GdOAc@NH と記す) を得た。

次に、酢酸ガドリニウムを内包したカーボンナノホーン集合体の2つの試料を、アルゴンガス雰囲気 (圧力 101 kPa 、流量 $300\text{ cm}^3/\text{分}$) 中にてそれぞれ 600°C で60分間、 700°C で60分間熱処理して、酸化ガドリニウム内包カーボンナノホーン集合体 (それぞれ HT600-GdOx580 、 HT700-GdOx580 と記す) を得た。

前者の酢酸ガドリニウムの平均粒子径は約 5 nm であり、後者の酢酸ガドリニウムの平均粒子径は約 10 nm であった。

HT600-Gd₂O₃×580 の透過型電子顕微鏡 (TEM) 像を図 1 の (a) と (b) に示し、HT700-Gd₂O₃×580 の TEM 像を図 1 の (c) に示す。酸化ガドリニウム (Gd₂O₃) の粒子が黒点となっていて見えている。カーボンナノホーンのサヤ (シース) の中に酸化ガドリニウム (Gd₂O₃) が内包されているのがわかる。開口部が側面部に形成されていることもわかる。

上記で作製した酸化ガドリニウム内包カーボンナノホーン集合体をそれぞれ寒天ゲル中に分散させたものに対して、NMR により T1 緩和時間を測定した。

測定した T1 緩和時間と Gd 濃度 (Gd₂O₃ ではなく Gd の量) との関係を図 2 に示す。図 2 において縦軸は T1 緩和度 (T1 の逆数) で、この数字が大きいほどプロトンの緩和を促進させる。図 2 中 Gd₂O₃ は市販の酸化ガドリニウム (平均粒子径約 100 nm) のデータ、寒天ゲルのみのデータは破線で示した。

また、上記で作製した酸化ガドリニウム内包カーボンナノホーン集合体を寒天に溶かして「JST2004」という文字型のゲルを作り、それをカーボンナノホーン集合体を含まない寒天ゲルに埋め込んだものを作製し、MRI で撮像した。その写真像を図 3 に示す。

以上のことから、酸化ガドリニウム内包カーボンナノホーン集合体が造影効果を示すことが確認された。

[実施例 2]

実施例 1 と同様にしてダリア状のカーボンナノホーン集合体を作製した。

次に、得られたカーボンナノホーン集合体に対し、個々のカーボンナノホーンの側壁に開口部を形成するため、酸素を 200 cm³/分の流速で供給しながら、圧力を 101 kPa として、580℃で 10 分間熱処

理を行い、部分酸化を行った。

次に、酸化されたカーボンナノホーン集合体 (NHox と記す) 50 mg と酢酸鉄 (シグマアルドリッチ社製; 純度 99.995% 以上) 50 mg を、三角フラスコに入れたエタノール 20 cm^3 中で混合し、室温で 24 時間攪拌した後、孔径 0.2 μm のメンブレンフィルターで濾過した。そして、濾過して得た粉末を、再びエタノール (20 cm^3) 中に分散し、20 秒間超音波処理した後、再び濾過し、その後真空中 (1 kPa) で 12 時間乾燥し、酢酸鉄 ($\text{Fe}(\text{OAc})_2$) を内包したカーボンナノホーン集合体 ($\text{FeOAc}@\text{NH}$ と記す) を得た。

次に、酢酸鉄を内包したカーボンナノホーン集合体の 2 つの試料を、アルゴンガス雰囲気 (圧力 101 kPa、流量 300 $\text{cm}^3/\text{分}$) 中にて 400 $^{\circ}\text{C}$ で 60 分間熱処理して、酸化鉄内包カーボンナノホーン集合体を得た。

酸化鉄内包カーボンナノホーン集合体の試料の透過型電子顕微鏡 (TEM) 像を観察したところ、実施例 1 の場合と同様、酸化鉄の粒子が黒点となって見えた。また、カーボンナノホーンの鞘 (シース) の中に酸化鉄が内包されていることが確認された。開口部が側面部に形成されていることも確認された。

上記で作製した酸化鉄内包カーボンナノホーン集合体をそれぞれ寒天ゲル中に分散させたものに対して、実施例 1 と同様にして、NMR により T_1 緩和時間を測定したところ、測定した T_1 緩和時間と Fe 濃度 (Fe_3O_4 ではなく Fe の量) との関係は、実施例 1 と同様な傾向を示した。

また、上記で作製した酸化鉄内包カーボンナノホーン集合体を寒天に溶かして「2004」という文字型のゲルを作り、それをカーボンナノホーン集合体を含まない寒天ゲルに埋め込んだものを作製し、MRI で撮像した。その写真像のうち T_1 -MRI を図 4 に、 T_2 -MRI を図 5 にそれぞれ示す。

以上のことから、酸化鉄内包カーボンナノホーン集合体が造影効果を示すことが確認された。

〔実施例 3〕

実施例 1 で得られたカーボンナノホーン集合体を寒天に溶かしてチューリップと桜の型および「2004」という文字型のゲルを作り、それをカーボンナノホーン集合体を含まない寒天ゲルに埋め込んだものを作製し、MRI で撮像した。その T2 強調写真像を図 6 に示す。

以上のことから、カーボンナノホーン集合体単独でも造影効果を示すことが確認された。

産業上の利用可能性

請求項 1 の発明によれば、低毒性の要望を満たし、微細領域の診断が行え、フラーレンを用いた造影剤と比べて大量合成が容易であるという利点がある。また、サイズの大きな分子を内包することができる。

請求項 2 の発明によれば、カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーンの側壁又は先端に開口部を有しているカーボンナノホーン集合体は、側壁に金属や金属の化合物を分散させたり、開口部から内部に金属や金属の化合物を取り込むことにより内包させることができるので、上記効果に加え、造影効果をより高める造影剤への展開が期待できる。

請求項 3 から請求項 8 の発明によれば、低毒性の要望を満たし、微細領域の診断が行え、フラーレンを用いた造影剤と比べて大量合成が容易であるという利点に加え、造影効果をより高めることができる。また、カーボンナノホーン集合体に金属あるいは金属の酸化物を内包させたものは、ターゲットとなる生体に応じた化学修飾をカーボンナノホーン表面に施すことができる上、その材料の選択肢が広がる、材料の平均粒子径制御が可能となる、凝集等を抑制することが可能となるという利点がある。また、Gd 酸化物あるいは Fe 酸化物等の酸化物を用いたもの

は、安定性が高く、耐水性、耐酸性、低毒性にすぐれる。

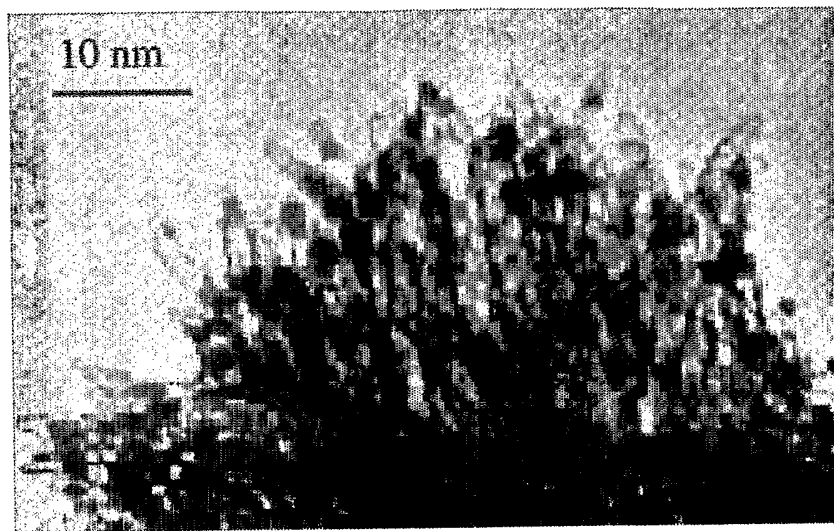
また、この出願の発明の造影剤は、材料や構造物の外からはわからない微細な欠陥診断等にも適用することができる。

請求の範囲

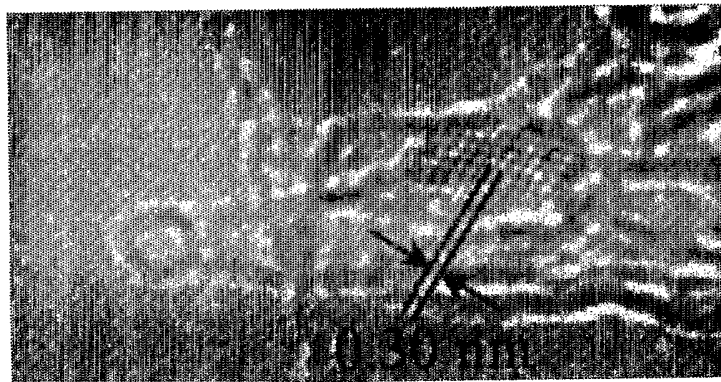
1. カーボンナノホーン集合体よりなることを特徴とする造影剤。
2. 前記カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーンがその側壁又は先端に開口部を有していることを特徴とする請求項1記載の造影剤。
3. 前記カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーンに金属M（ただし、Mは常磁性体金属、強磁性体金属及び超常磁性体金属の中から選択される少なくとも1種）又は金属Mの化合物が内包されていることを特徴とする請求項1又は2記載の造影剤。
4. 前記カーボンナノホーン集合体を構成する個々のカーボンナノホーン表面上に金属M（ただし、Mは常磁性体金属、強磁性体金属及び超常磁性体金属の中から選択される少なくとも1種）又は金属Mの化合物が分散されていることを特徴とする請求項1又は2記載の造影剤。
5. 前記金属M又は前記金属Mの化合物の平均粒子径が0.3～100 nmであることを特徴とする請求項3又は4記載の造影剤。
6. 前記金属Mの化合物が金属酸化物であることを特徴とする請求項3から5のいずれかに記載の造影剤。
7. 前記金属MがGd又はFeであることを特徴とする請求項3から5のいずれかに記載の造影剤。
8. 前記金属酸化物がGd酸化物又はFe酸化物であることを特徴とする請求項6記載の造影剤。

図 1

(a)



(b)



(c)

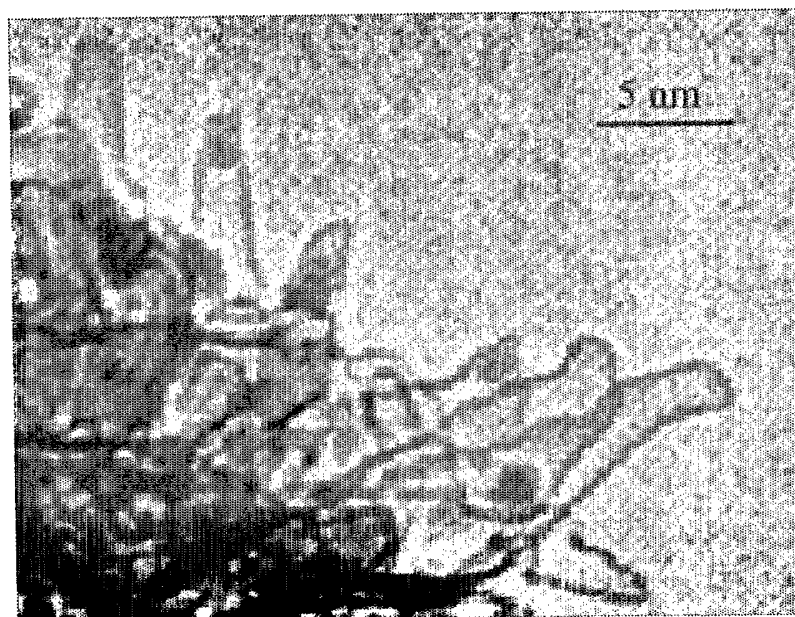


図 2

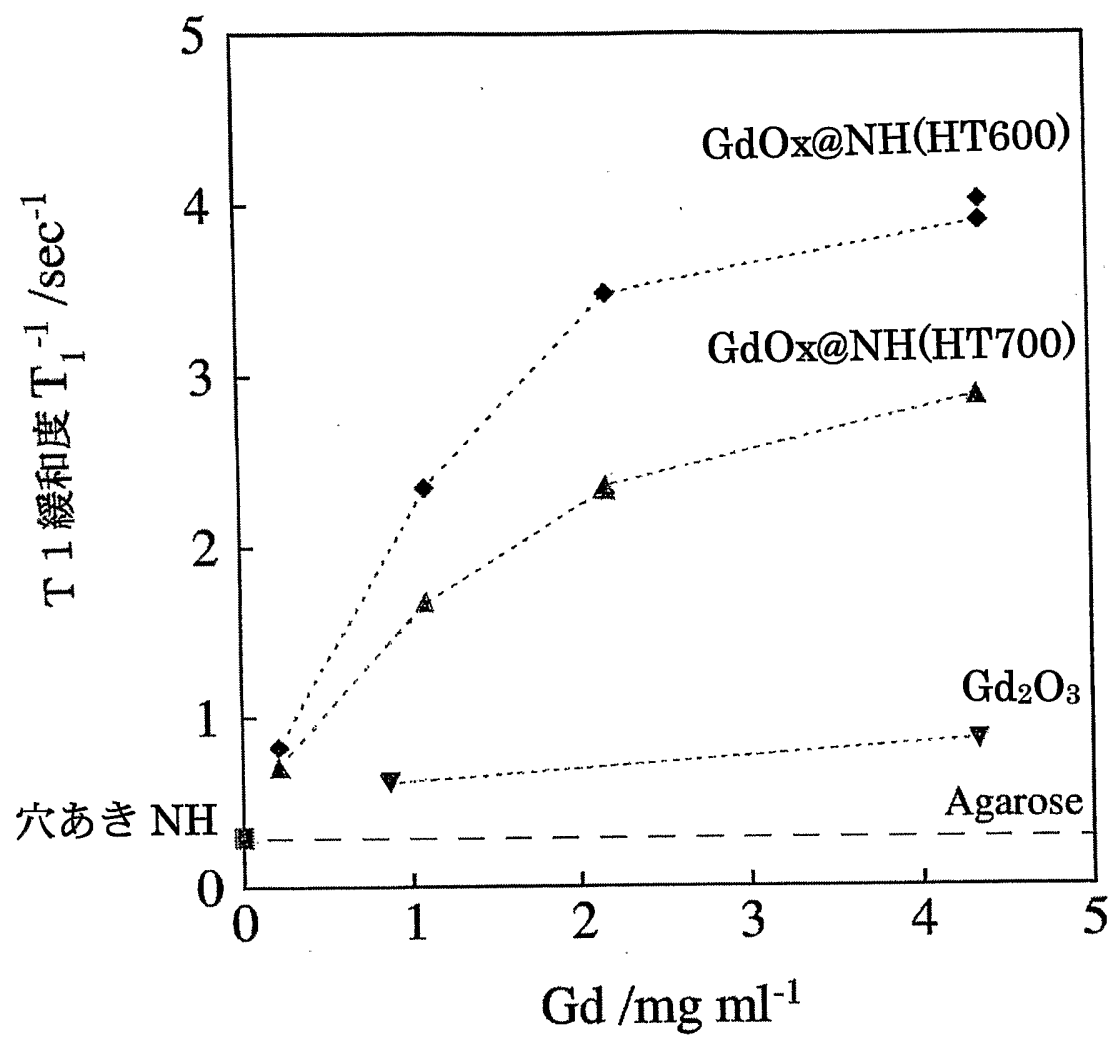


図 3

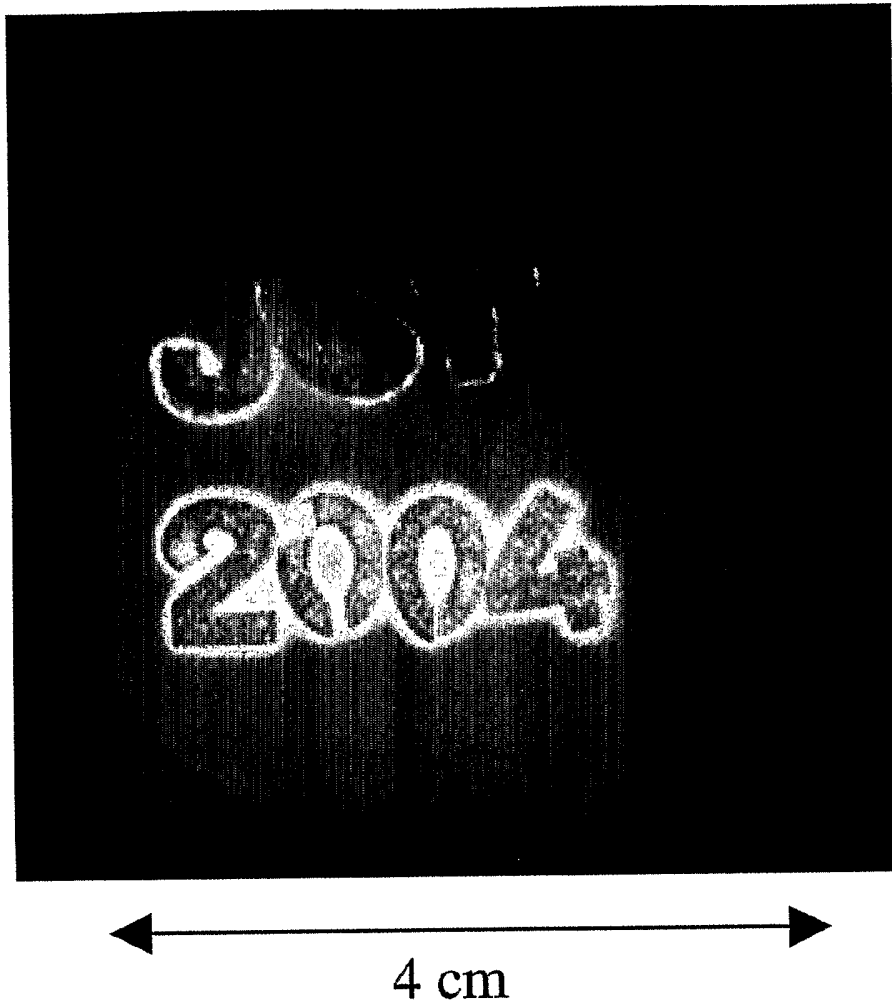


図 4

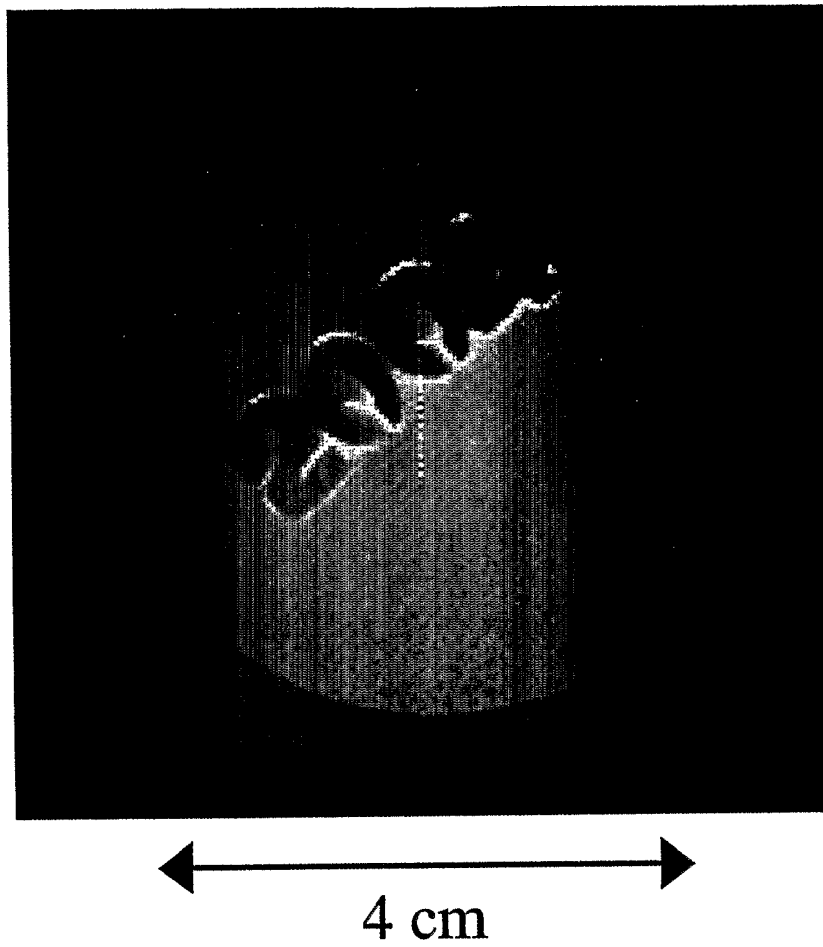


図 5

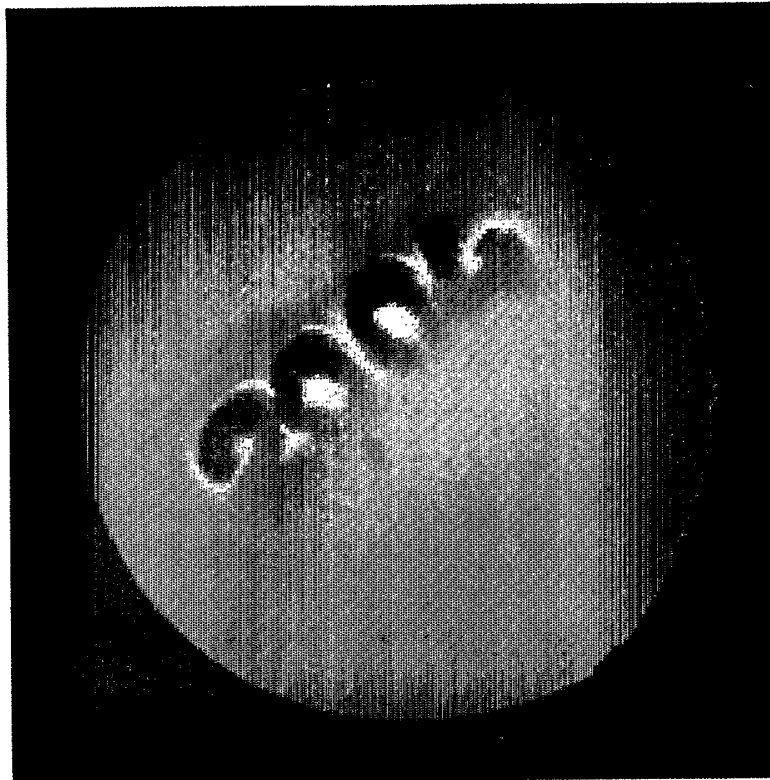
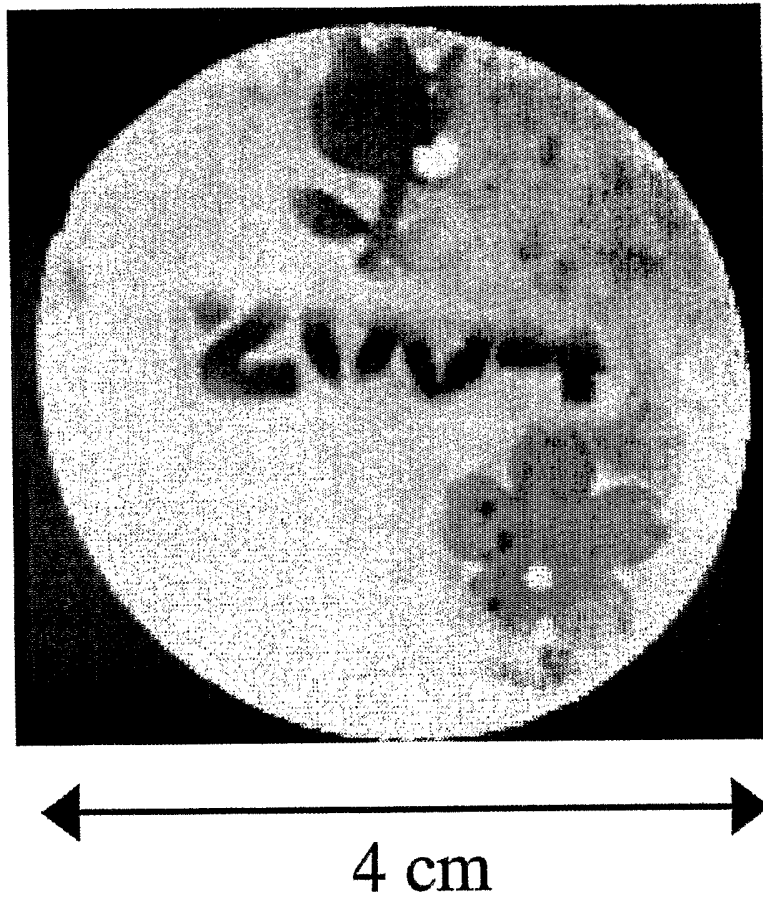


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K49/00 (2006.01), **A61B5/055** (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, A61B5/055

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	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG),
JMEDPlus (JOIS), JSTPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-512208 A (Nycomed Imaging AS.), 23 April, 2002 (23.04.02), & WO 99/53965 A1 & AU 9936177 A & EP 1073474 A1 & US 2004/0131547 A1	1-8
A	HASHIMOTO, A. et al., Selective deposition of a gadolinium(III) cluster in a hole opening of single-wall carbon nanohorn. Proc.Natl.Acad. Sci., USA, 2004, 101(23), pages 8527 to 8530	1-8
A	BANDOW, S. et al., Electron Spin Resonance of K-Doped Single-Wall Carbon Nanohorns and Single-Wall Carbon Nanotubes. Mol.Cryst. and Liq. Cryst., 2000, 340, pages 749 to 756	1-8

☒ 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
13 March, 2006 (13.03.06)

Date of mailing of the international search report
20 March, 2006 (20.03.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024003

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 7-505127 A (Long, David M., Jr.), 08 June, 1995 (08.06.95), & WO 93/09762 A2 & AU 9230712 A & US 5264220 A & EP 612240 A1 & US 5391376 A & US 5679394 A	1-8
A	JP 8-508721 A (Silicagel Ges.M.B.H.), 17 September, 1996 (17.09.96), & WO 94/21240 A2 & DE 4407338 A1 & EP 6889430 A1 & US 5916539 A	1-8
A	Hiroki YOSHIKAWA et al., "Soshiki Tokuissei MRI-yo Zoeizai no Kiso Chishiki", Nichiji Ishi, 2002, 22(4), pages 204 to 212	1-8
P,X P,Y	MIYAWAKI, J. et al., Synthesis of Ultrafine Gd ₂ O ₃ Nanoparticles Inside Single-Wall Carbon Nanohorns (abstract) [online]. J.Phys.Chem.B., 2006, ASAP Article, DOI: 10.1021/jp0555091 [retrieved on 2006-03-13]. Retrieved from the Internet: <URL:http://pubs.acs.org/cgi-bin/ abstract.cgi/jpcbfbk/asap/abs/jp0607622.html>, full text	1-8 2-8
P,X P,Y	JP 2005-281275 A (Terumo Corp.), 13 October, 2005 (13.10.05), Full text (Family: none)	1 2-8
P,X P,Y	WO 2006/017333 A1 (WILLIAM MARSH RICE UNIVERSITY), 16 February, 2006 (16.02.06), Full text (Family: none)	1 2-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024003

With respect to claims 1-8

It appears that the inventions of these claims without exception relate to a contrast medium containing a carbon nanohorn aggregate as a main component.

In view of the contents of claims and description, although regarding the size of carbon nanohorn aggregate there are prime facie recitations with respect to the possible range of diameter of carbon nanohorns on page 5 of the description and with respect to the size of opening provided on carbon nanohorns on page 6 of the description, the claims are not limited to the range and there is no limitation on the size of aggregate at all.

On the other hand, as the contrast medium is introduced in a living body in the use thereof, persons skilled in the art to which the invention pertains generally recognize that not only the behavior of contrast medium per se, such as tissue distribution, but also matters relating to toxicity to living body and presence or absence of immunogenicity would be problems and that the contrast medium depending on its size and configuration would suffer such an influence thereby resulting in limitation of elements thereof.

However, in the review of the contents of the description, it is found that although there are Examples, there is no particular explanation on the above matters.

Therefore, in view of these contents of the description, it cannot be stated that the inventions of claims 1-8 are supported (PCT Article 5 and Article 6).

As the inventions of these claims cannot be stated as being fully supported in the description, in the preparation of this international search report, prior art search has been limited to rational scope based on the contents of the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl. A61K49/00 (2006.01), A61B5/055 (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. A61K 49/00, A61B 5/055

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	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006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)

BIOSIS(STN), Cplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), WPI(DIALOG), JMEDPlus(JOIS), JSTPlus(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
A	JP 2002-512208 A (ニコト・イメージ・エス) 2002.04.23, & WO 99/53965 A1 & AU 9936177 A & EP 1073474 A1 & US 2004/0131547 A1	1-8
A	HASHIMOTO, A., <i>et al.</i> , Selective deposition of a gadolinium(III) cluster in a hole opening of single-wall carbon nanohorn. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2004, 101(23), pp.8527-8530	1-8

☒ 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

13.03.2006

国際調査報告の発送日

20.03.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

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)

荒木 英 則

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

9736

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
A	BANDOW, S., <i>et al.</i> , Electron Spin Resonance of K-Doped Single-Wall Carbon Nanohorns and Single-Wall Carbon Nanotubes. Mol. Cryst. and Liq. Cryst., 2000, 340, pp.749-756	1 - 8
A	JP 7-505127 A (ロング, デイビッド エム., シュニア) 1995.06.08, & WO 93/09762 A2 & AU 9230712 A & US 5264220 A & EP 612240 A1 & US 5391376 A & US 5679394 A	1 - 8
A	JP 8-508721 A (シカゲル ケス. エム. ビー. エイチ) 1996.09.17, & WO 94/21240 A2 & DE 4407338 A1 & EP 6889430 A1 & US 5916539 A	1 - 8
A	吉川 宏起ら, 組織特異性 MRI 用造影剤の基礎知識, 日磁医誌, 2002, 22(4), pp.204-212	1 - 8
P X	MIYAWAKI, J., <i>et al.</i> , Synthesis of Ultrafine Gd ₂ O ₃ Nanoparticles Inside Single-Wall Carbon Nanohorns (abstract) [online]. J.	1 - 8
P Y	Phys. Chem. B., 2006, ASAP Article, DOI: 10.1021/jp0555091 [retrieved on 2006-03-13]. Retrieved from the Internet: <URL: http://pubs.acs.org/cgi-bin/abstract.cgi/jpcbfbk/asap/abs/jp0 607622.html>, 全文参照	2 - 8
P X	JP 2005-281275 A (テルモ株式会社) 2005.10.13, 全文参照	1
P Y	(ファミリーなし)	2 - 8
P X	WO 2006/017333 A1 (WILLIAM MARSH RICE UNIVERSITY) 2006.02.16,	1
P Y	全文参照 (ファミリーなし)	2 - 8

請求の範囲1－8について

これらの請求の範囲に係る発明は、いずれも主たる成分としてカーボンナノホーン集合体を含有する造影剤に関するものであると認められる。

ここで、請求の範囲及び明細書の記載をみると、当該カーボンナノホーン集合体の大きさに関しては明細書第5頁でカーボンナノホーンの径として取りうる範囲、また、同第6頁でカーボンナノホーンに設けられる開口部の大きさについて一応の記載があるものの、請求の範囲では当該範囲に限定されるものとはされておらず、また、集合体としての大きさに関しては何ら限定されているものではない。

一方、造影剤は体内に導入して用いられるものであるから、組織分布性といった造影剤そのものの挙動のみならず、生体に対する毒性や免疫反応惹起の有無といった事項が問題となること、及び、これがその大きさや形状により影響を受けこれらの要素が限定されることは当業者が通常認識するところである。

しかしながら、明細書の記載をみても実施例として行われたものがあるのみで当該事項に関しては特に説明がなされているわけではない。

したがって、このような明細書の記載によっては、請求の範囲1－8に係る発明についてその裏付けがなされたものということができない（PCT5条、6条）。

そして、これらの請求の範囲に係る発明は明細書における裏付けが十分になされたものといふことができないため、国際調査報告の作成に際しては、明細書の記載から見て合理的な範囲のみを先行技術調査の対象としている。