

(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
2022年11月24日(24.11.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/244680 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 49/18 (2006.01) A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 49/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61K 49/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/020104

(22) 国際出願日: 2022年5月12日(12.05.2022)

(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 2021-084023 2021年5月18日(18.05.2021) JP

(71) 出願人: 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 清野 智史 (SEINO, Satoshi); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 池島 博人 (IKEHATA, Hiroto); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番

1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 富山 貴美 (TOMIYAMA, Takami); 〒5588585 大阪府大阪市住吉区杉本3丁目3番138号 大阪市立大学内 Osaka (JP). 梅田 知宙 (UMEDA, Tomohiro); 〒5588585 大阪府大阪市住吉区杉本3丁目3番138号 大阪市立大学内 Osaka (JP). 井澤 彰宏 (IZAWA, Akihiro); 〒1360075 東京都江東区新砂3丁目4番10号 日本メジフィジックス株式会社内 Tokyo (JP).

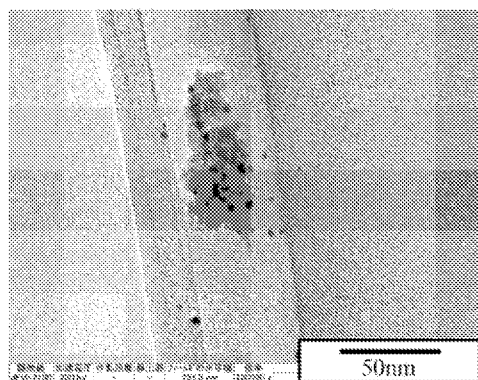
(74) 代理人: 田中 順也, 外 (TANAKA, Junya et al.); 〒5300005 大阪府大阪市北区中之島6-2-40 中之島インテス21階 Osaka (JP).

(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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,

(54) Title: MAGNETIC NANOPARTICLES FOR IMAGE DIAGNOSIS AND CONTRAST MEDIUM FOR IMAGE DIAGNOSIS

(54) 発明の名称: 画像診断用磁気ナノ粒子及び画像診断用造影剤

[図1]



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a contrast medium using a paramagnetic metal that accumulates at an abnormal protein deposition or aggregation site in the brain. Magnetic nanoparticles for image diagnosis which comprise magnetic iron oxide particles, gold fine particles supported on the surface of the magnetic iron oxide particles, a polymer chain attached to the gold fine particles and a molecule directing for a neurodegenerative disease-related protein and attached to at least a part of the polymer chain, and which are to be administered transnasally. These magnetic nanoparticles for image diagnosis are useful as an active ingredient of a contrast medium that accumulates at an abnormal protein deposition or aggregation site in the brain.

(57) 要約: 本発明は、脳内の異常タンパク質の沈着又は凝集部位に集積する常磁性金属を用いた造影剤を提供することを目的とする。磁性酸化鉄粒子と、前記磁性酸化鉄粒子の表面に担持された金微粒子と、前記金微粒子に結合したポリマー鎖と、前記ポリマー鎖の少なくとも一部に結合した神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性分子とを含み、且つ経鼻投与される、画像診断用磁気ナノ粒子は、脳内の異常タンパク質の沈着又は凝集部位に集積する造影剤の有効成分として有用である。

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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：画像診断用磁気ナノ粒子及び画像診断用造影剤

技術分野

[0001] 本発明は、画像診断用磁気ナノ粒子及び画像診断用造影剤に関し、具体的には、脳内の標的部位に集積する画像診断用磁気ナノ粒子及びそれを用いた画像診断用造影剤に関する。

背景技術

[0002] 認知症の患者数は2030年には800万人に上るとされ、社会問題となっている。認知症は発症後の根治が難しいため、発症前の診断及び予防が重要である。PET及びMRIといった量子イメージング技術は、脳内状態を可視化することができるため、認知症等の脳神経疾患の診断、治療、予防法の研究において重要な役割を担っている。

[0003] PETは脳の機能又は病態に関わる特定の分子を観察し、MRIは脳の活動又は形態を観察するために用いられている。アルツハイマー病（AD）等の神経変性疾患は、細胞の内外に異常タンパク質が蓄積することを病理学的な特徴とする。アルツハイマー病では、細胞外にアミロイドベータ（ $A\beta$ ）が沈着する老人斑と、細胞内にタウタンパク質が凝集する神経原線維変化とが起こることが知られている。従って、 $A\beta$ 等の異常タンパク質の脳内分布を画像化する方法としてPETイメージングが知られている（例えば、非特許文献1参照）。アミロイドPETに用いられている造影剤としては、 $[^{18}\text{F}]$ フルテメタモール、 $[^{11}\text{C}]$ ピッツバーグ化合物といった、標識低分子化合物の注射剤が知られている。

[0004] ところで、近年では、汎用PETプローブである2-デオキシ-2- $[^{18}\text{F}]$ フルオログルコース（ $[^{18}\text{F}]$ FDG）をモデル薬物としてラットに経鼻投与することにより、PETを用いた生体における経鼻投与後の薬物吸収動態の可視化及び薬物動態学的な定量評価が世界で初めて報告された（非特許文献2）。この報告では、ヒドロキシプロピルセルロース添加により投与液の

粘度を上昇させると、鼻腔内滞留性の増加及び全身循環血移行性の増加といった経鼻吸収性の改善が認められることが薬物動態学的に示されている。

[0005] 一方で、ラットにナノ粒子を経鼻投与した場合の動態についての報告がなされている（非特許文献3）。この報告では、20 nm、100 nm、500 nm、1000 nmのポリスチレン粒子をラットに経鼻投与した後における様々な臓器での粒子分布が示されており、特に100 nm以上の粒径の粒子はほとんどが血液に移行して肝臓へ送達される一方、いずれの粒径の粒子も脳へはほぼ送達されないことが示されている。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1：臨床神経 2017;57:479-484

非特許文献2：Eur. J. Pharm. Biopharm., 99, 45-53 (2016)

非特許文献3：J Drug Target. 9(4): 267-279, 2001.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] PETイメージングを神経性疾患の簡便な画像診断法として広く普及するにはいくつもの障壁がある。まず、PET装置は非常に高額である。さらに、PET造影剤は半減期があるため使用期限が非常に短い上に、有効成分の放射性薬剤を製造するための大型の薬剤製造設備を医療機関の付近に配備する必要がある。このため、神経性疾患の診断には、このような装置及び造影剤に関する障壁がない方法が望まれる。

[0008] 例えばADのスクリーニング検査としてA β の血液検査が知られているが、治療薬の投薬には脳内画像診断が必要とされており、FDAでも血液検査のみに基づいて治療を開始することはできない。

[0009] そうすると、神経性疾患の診断には、脳内の異常タンパク質の沈着又は凝集部位に集積する常磁性金属を造影剤に用いた画像診断が望ましい。しかしながら、そのような造影剤は存在しない。

[0010] そこで、本発明の目的は、脳内の異常タンパク質の沈着又は凝集部位に集積する常磁性金属を用いた造影剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者は鋭意検討を行った結果、磁性酸化鉄粒子と、その表面に担持された金微粒子と、金微粒子にポリマー鎖を介して結合した神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性分子とを含む磁気ナノ粒子が、経鼻投与を経て、脳内の異常タンパク質の沈着又は凝集部位に集積し、イメージングを可能とすることを予期せず見出した。これまで、ナノ粒子のような大きな物体が粒子のまま脳に到達するという知見が無いこと、ひいては、非特許文献3に示されるようにナノ粒子を経鼻投与しても脳へは実質的に送達されないことが確認されていることに鑑みると、特定の構成の磁気ナノ粒子が経鼻投与によって脳に到達するという効果は、極めて特異なものであった。本発明は、この知見に基づいてさらに検討を重ねることにより完成したものである。

[0012] 即ち、本発明は、下記に掲げる態様の発明を提供する。

項1. 磁性酸化鉄粒子と、前記磁性酸化鉄粒子の表面に担持された金微粒子と、前記金微粒子に結合したポリマー鎖と、前記ポリマー鎖の少なくとも一部に結合した神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性基とを含み、且つ経鼻投与される、画像診断用磁気ナノ粒子。

項2. 前記神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性基が、前記ポリマー鎖の1～50モル%に結合している、項1に記載の画像診断用磁気ナノ粒子。

項3. 前記神経変性疾患関連タンパク質がアミロイド β である、項1又は2に記載の画像診断用磁気ナノ粒子。

項4. 前記ポリマー鎖の重量平均分子量が、2000～30万である、項1～3のいずれかに記載の画像診断用磁気ナノ粒子。

項5. 平均流体力学的径が50～200nmである、項1～4のいずれかに記載の画像診断用磁気ナノ粒子。

項6. 前記ポリマー鎖がポリエチレングリコールである、項1～5のい

れかに記載の画像診断用磁気ナノ粒子。

項 7. 項 1 ～ 6 のいずれかに記載の画像診断用磁気ナノ粒子を含む、画像診断用造影剤。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、脳内の異常タンパク質の沈着又は凝集部位に集積する常磁性金属を造影剤に用いたイメージングが可能になる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]実施例で作製した画像診断用磁気ナノ粒子 $ABC595-PEG-Au/FcM$ の TEM 画像である。

[図2] *Ex vivo* 実験にて、実施例で作製した画像診断用磁気ナノ粒子 $ABC595-PEG-Au/FcM$ と、脳切片における老人斑との結合を示す抗 PEG 染色結果である。

[図3]経鼻投与実験にて、実施例で作製した画像診断用磁気ナノ粒子 $ABC595-PEG-Au/FcM$ が脳に移行し老人斑に結合したことを示す抗 PEG 染色結果である。

[図4]経鼻投与実験にて、実施例で作製した画像診断用磁気ナノ粒子 $ABC595-PEG-Au/FcM$ が脳に移行し老人斑に結合したことを示す BB 染色結果である。

発明を実施するための形態

[0015] 1. 画像診断用磁気ナノ粒子

本発明の画像診断用磁気ナノ粒子は、磁性酸化鉄粒子と、前記磁性酸化鉄粒子の表面に担持された金微粒子と、前記金微粒子に結合したポリマー鎖と、前記ポリマー鎖の少なくとも一部に結合した神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性基とを含み、且つ経鼻投与されることを特徴とする。

[0016] 1-1. 磁性酸化鉄粒子

磁性酸化鉄粒子は、磁性を有する酸化鉄の微粒子である。酸化鉄としては、 FeO 、 Fe_2O_3 及び／又は Fe_3O_4 が挙げられ、より具体的には、マグネタイト (Fe_3O_4)、ガンマヘマタイト ($\gamma-Fe_2O_3$)、フェルモキシデス

($(\text{Fe}_2\text{O}_3)_m(\text{FeO})_n$ (但し、 $0 < n/m < 1$))、フェルカルボトラン ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6 - (\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$; カルボキシデキストランで被覆された超常磁性酸化鉄) 等が挙げられる。

[0017] 本発明の画像診断用磁気ナノ粒子を構成する磁性酸化鉄粒子の、一次粒子の平均粒径としては、例えば2～10 nm、好ましくは3～8 nm、より好ましくは4～6 nmが挙げられる。ここで、本発明における一次粒子の平均粒子径は、無作為に100個の一次粒子を選出し、透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察にて個々の一次粒子の直径を測定し、平均した値である。また、本発明の画像診断用磁気ナノ粒子の原料となる磁性酸化鉄粒子の、二次粒子の平均粒径としては、例えば20～100 nm、好ましくは40～80 nm、より好ましくは50～60 nmが挙げられる。ここで、本発明における二次粒子の平均粒子径は、動的光散乱 (DLS) によって測定されるZ平均粒子径である。

[0018] 磁性酸化鉄粒子の製造方法は周知であり、具体的な製造方法としては、例えばPVS (Physical Vapor Synthesis) 法 (C. J. Parker, M. N. Ali, B. B. Lympny, US公開特許第5514349A参照) 等が挙げられる。また、磁性酸化鉄粒子としては、市販品を用いることもできる。好ましい市販品としては、フェリデックス (登録商標; 栄研化学株式会社、一般名フェルモキシデス、超常磁性酸化鉄のコロイド溶液)、リゾビスト (登録商標; バイエル薬品株式会社、一般名フェルカルボトラン、カルボキシデキストランで被覆された超常磁性酸化鉄の親水性コロイド液) 等が挙げられる。さらに、リゾビストを用いる場合、フェルカルボトランを磁気分離して得た粒子 (まぐね vol.13, No.4, 2018, 吉田敬, 磁性ナノ粒子の特性評価とイメージングへの応用参照) を用いることが好ましい。

[0019] 1-2. 金微粒子

本発明の画像診断用磁気ナノ粒子において、金微粒子は磁性酸化鉄粒子の表面に担持されている。好ましくは、金微粒子は、磁性酸化鉄粒子の表面に

複数担持されている。

[0020] 金微粒子の一次粒子の平均粒径としては、例えば2～10 nm、好ましくは3～8 nm、より好ましくは4～6 nmが挙げられる。また、磁性酸化鉄粒子の一次粒子の平均粒径に対する金微粒子の一次粒子の平均粒径の比率としては、例えば0.4～1.4、より好ましくは0.7～1.2、さらに好ましくは0.9～1.1が挙げられる。また、金微粒子の担持量としては、磁性酸化鉄粒子中の鉄（Fe）1重量部に対する金微粒子（Au）の総重量として、例えば0.4～1.3重量部、好ましくは0.6～1.2重量部、より好ましくは0.8～1重量部、さらに好ましくは0.9～0.95重量部が挙げられる。

[0021] 金微粒子は、金イオン含有液又は金錯体含有液と磁性酸化鉄粒子との混合液に、適当なエネルギーを照射して金イオンの還元反応を起こすことにより、磁性酸化鉄粒子表面で金イオンを還元し、当該表面に担持した形態の金属粒子として生成することができる。

[0022] 金イオン含有液及び金錯体含有液の溶媒としては、水、アルコール、及びこれらの混合溶媒が挙げられる。アルコールとしては、メタノール、エタノール、n-プロパノール等の低級アルコールが挙げられる。金イオン含有液は、上記溶媒に、金イオンを与える化合物を溶解させることによって調製することができる。金イオンを与える化合物としては、例えば、金の硝酸塩、塩化物、酢酸塩、クエン酸塩等が挙げられ、好ましくは金塩化物（ HAuCl_4 ）が挙げられる。金錯体含有液は、上記溶媒に、金イオンに適当な配位子が配位した化合物を溶解させることによって調製することができる。配位子としては、非共有電子対もしくは負電荷を持っている限り特に限定されず、例えば、ハロゲン化物イオン、シアニ化物イオン、アンモニア、ピリジン等の単座配位子；エチレンジアミン、アセチルアセトンイオン等の二座配位子；エチレンジアミンテトラ酢酸イオン等の六座配位子等が挙げられる。さらに、金イオン含有液及び金錯体含有液には、さらに、ポリビニルアルコールを含有させることができる。ポリビニルアルコールの重量平均分子量としては

、例えば1～5万、好ましくは1.5～3万、より好ましくは2～2.5万が挙げられる。なお、重量平均分子量とは、GPC-ALLS法により測定される重量平均分子量である。

[0023] 上記混合液における磁性酸化鉄粒子の添加量としては、たとえば0.01～0.3 g/L、好ましくは0.03～0.2 g/L、より好ましくは0.05～0.15 g/Lが挙げられる。上記混合液において、磁性酸化鉄粒子1 g当たりの金イオンの添加量としては、例えば0.5～15 mmol、好ましくは3～10 mmol、より好ましくは4～7 mmolが挙げられ、酸化鉄粒子中の鉄(Fe) 1重量部に対する金イオン(Au)の添加量として、例えば0.4～1.3重量部、好ましくは0.6～1.2重量部、より好ましくは0.8～1重量部が挙げられる。上記混合液において、磁性酸化鉄粒子1 g当たりのポリビニルアルコールの添加量としては、例えば50～150 g、好ましくは80～120 gが挙げられる。

[0024] 金イオンの還元反応を起こすために照射されるエネルギーとしては、例えば、ガンマ線、電子線、超音波が挙げられる。

[0025] ガンマ線としては一般的なガンマ線を使用できるが、好ましくはコバルト60によるガンマ線が挙げられる。ガンマ線の照射量及び照射時間としては、例えば2～4 kGy/hで2～4時間程度が挙げられ、総照射量としては、好ましくは5～15 kGyが挙げられる。電子線としては一般的な電子線を使用できるが、好ましくは直線加速器による電子線が挙げられる。電子線のエネルギーとしては、例えば、2～15 MeV、好ましくは3～10 MeV、より好ましくは4～6 MeVが挙げられ、総表面線量としては、例えば1～15 kGy、好ましくは3～10 kGy、より好ましくは5～7 kGyが挙げられる。超音波としては一般的な超音波を使用できるが、好ましくは150～250 kHz程度の超音波が挙げられる。照射量及び照射時間としては、例えば150～250 Wで20～40分程度が挙げられる。

[0026] 1-3. ポリマー鎖

ポリマー鎖は、上記金微粒子を足場にして設けられている。金粒子とポリ

マー鎖との結合としては特に限定されないが、好ましくは金粒子を構成する金原子と硫黄原子との結合を利用した結合、つまり硫黄原子を介した結合が挙げられる。硫黄原子を介した結合としては、少なくともスルフィド結合を含んでいればよく、具体的には、スルフィド結合、ジスルフィド結合、硫黄と硫黄以外の原子とが介在した結合が挙げられる。これらの中でも、金粒子とポリマー鎖との結合としては、スルフィド結合が好ましい。

[0027] ポリマー鎖の種類としては特に限定されないが、例えば、ポリアルキレングリコール、ポリビニルアルコール等が挙げられ、特に好ましくはポリアルキレングリコールが挙げられる。また、ポリアルキレングリコールとしては、例えば、ポリメチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールが挙げられ、好ましくはポリエチレングリコールが挙げられる。

[0028] ポリマー鎖の長さとしては、ポリマー鎖の重量平均分子量が、例えば20000～30万、好ましくは3000～10万、より好ましくは4000～1万、さらに好ましくは4500～7000となる長さが挙げられる。

[0029] ポリマー鎖を金微粒子に結合させる方法については、金と結合可能な官能基（以下において、「金結合性基」とも記載する。）と上記ポリマー鎖とを有するポリマー分子を、表面に金微粒子を担持した磁性酸化鉄粒子と反応させることによって行うことができる。また、磁性酸化鉄粒子と反応させる当該ポリマー分子の少なくとも一部については、金結合性基の他に、後述の神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性分子と結合させるための官能基（以下において、「指向性分子結合用基」とも記載する。）も有する。

[0030] つまり、ポリマー鎖を金微粒子に結合させる際、上記ポリマー分子としては、少なくとも、金結合性基と指向性分子結合用基の両方を有するポリマー分子（以下において、「ポリマー分子1」とも記載する。）を用い、好ましくは、ポリマー分子1と、金結合性基のみを有するポリマー分子（以下において、「ポリマー分子2」とも記載する。）とを組み合わせる用いることができる。ポリマー分子1及びポリマー分子2を組み合わせる用いる場合、ポ

リマー分子 1 及びポリマー分子 2 の総量を 100 モル%とした場合のポリマー分子 1 の比率としては、例えば 1～50 モル%、好ましくは 3～20 モル%、より好ましくは 5～15 モル%、さらに好ましくは 8～12 モル%が挙げられる。

[0031] 金結合性基としては、金と結合する特性を有する官能基であれば特に限定されないが、好ましくはチオール基が挙げられる。また、指向性分子結合用基としては、後述の指向性分子が有する官能基に応じて当業者が適宜選択できる。好ましくは、指向性分子結合用基としては、後述の指向性分子が有する官能基と結合する特性を有し且つ金結合性基とは異なる官能基を選択することができる。

[0032] 上記ポリマー分子 1 及びポリマー分子 2 において、金結合性基が結合している場所としては特に限定されないが、好ましくはポリマー鎖の末端が挙げられる。また、上記ポリマー分子 1 において、指向性分子結合用基が結合している場所としては特に限定されないが、好ましくは金結合性基が結合している場所から最も遠い場所が挙げられ、より好ましくは、ポリマー鎖の一方端に金結合性基が結合している場合、他方端が挙げられる。

[0033] 上記のポリマー分子を金微粒子に結合させる反応条件としては、金結合性基の種類に応じて当業者が適宜決定することができる。具体的には、16～25℃程度で30～1.5時間程度が挙げられる。

[0034] 1-4. 神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性基

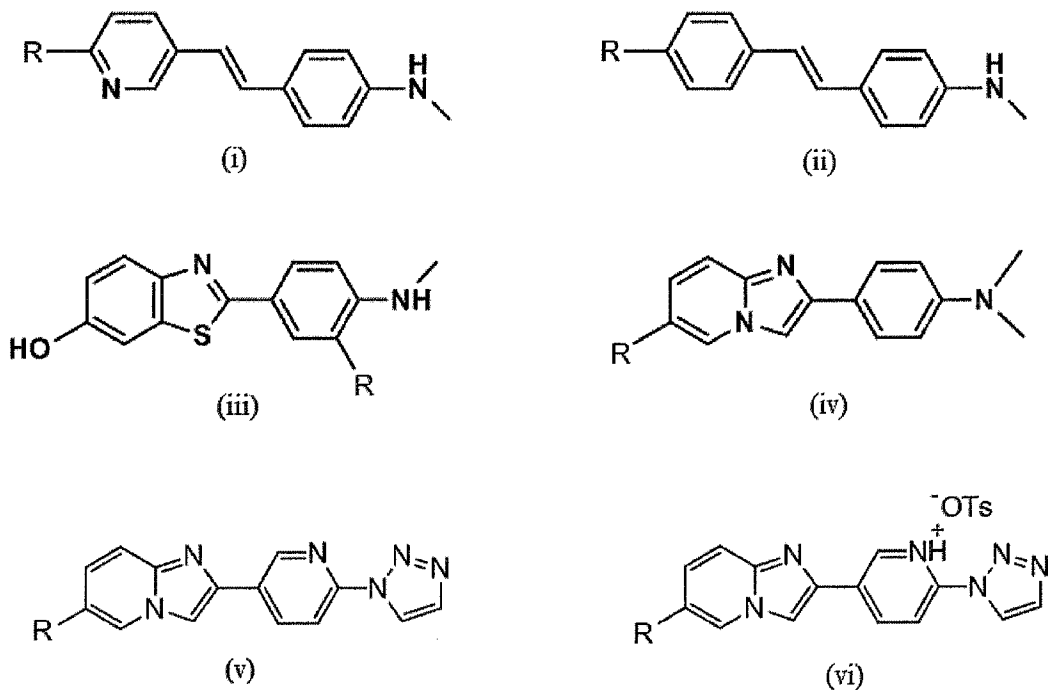
神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性分基は、ポリマー鎖の少なくとも一部に結合している。具体的には、神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性基は、前記のポリマー分子 1 に由来するポリマー鎖において、指向性分子結合用基を介して結合している。指向性分子結合用基を介した結合の様式としては、共有結合及び非共有結合を問わないが、好ましくは共有結合が挙げられる。

[0035] 神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性基の結合量としては特に限定されないが、前記ポリマー鎖の総量を 100 モル%とした場合の当該指向性

基が結合している割合として、例えば1～50モル%、好ましくは3～20モル%、より好ましくは5～15モル%、さらに好ましくは8～12モル%が挙げられる。

[0036] 神経変性疾患としては特に限定されないが、例えば、アルツハイマー病、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭葉側頭葉変性症等が挙げられる。神経変性疾患関連タンパク質としては、上記神経変性疾患において沈着及び／又は凝集する異常タンパク質であれば特に限定されないが、例えば、アミロイド β ($A\beta$)、タウ、 α シヌクレイン等が挙げられる。神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性基を与える指向性分子（つまり、当該指向性基と、前述の指向性分子結合用基とを含む分子）としては、上記の神経変性疾患関連タンパク質に特異的に結合する分子であれば特に限定されない。例えば、当該指向性基のうち、 $A\beta$ 指向性基の例としては、(i)～(vi)に示す構造（R基以外の部分）が挙げられる。

[0037] [化1]



[0038] (i) に示す指向性基は [^{18}F] florbetapir が有する基であり

、(ii)に示す指向性基は $[^{18}\text{F}]$ fluorobetaenが有する基であり、(iii)に示す指向性基は $[^{18}\text{F}]$ flutemetamolが有する基であり、(iv)に示す指向性基は $[^{123}\text{I}]$ IMPYが有する基であり、(v)に示す指向性基はABC577、ABC594、ABC595が有する基であり、(vi)に示す指向性基はABC595が有する基である。

[0039] なお、指向性基は、直接的に又は間接的に（つまり連結基を介して）前記ポリマー鎖に結合している。連結基としては、具体的には任意の二価基が挙げられ、エステル基（ $-\text{COO}-$ ）、エーテル基（ $-\text{O}-$ ）、アミド基（ $-\text{NHCO}-$ ）、カルボニル基（ $-\text{CO}-$ ）、オリゴアルキレングリコール基（例えば分子量が100～2000未満、好ましくは150～1000以下、より好ましくは100～200以下のものが挙げられる）、及びこれらの基から複数の基が組み合わされてなる基が挙げられる。

[0040] 神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性分子をポリマー分子1に由来するポリマー鎖に結合させる方法については、指向性分子結合用基及びそれに対応する指向性分子が有する指向性基の種類に応じて当業者が適宜決定することができる。

[0041] 1-5. 粒子径

本発明の画像診断用磁気ナノ粒子の粒子径としては、経鼻投与により脳内への粒子の移行が可能であれば特に限定されないが、好ましくは、平均流体力学的径として、50～20nm、好ましくは50～150nm、より好ましくは55～120nm、さらに好ましくは60～110nm、一層好ましくは80～110nm、より一層好ましくは95～110nmが挙げられる。なお、平均流体力学的径とは、動的光散乱（DLS）によって測定されるZ平均流体力学的直径を意味する。

[0042] 1-6. 用途

本発明の画像診断用磁気ナノ粒子は、経鼻投与される画像診断用磁気ナノ粒子として用いられる。つまり、本発明の画像診断用磁気ナノ粒子は、磁気を利用した画像診断を行うための、経鼻投与用造影剤の有効成分として用い

られる。磁気を利用した画像診断としては、通常核磁気共鳴撮像法（MRI : Magnetic Resonance Imaging）、磁気粒子イメージング法（MPI : Magnetic Particle Imaging）等が挙げられる。

[0043] 1-7. 用量

本発明の画像診断用磁気ナノ粒子の用量としては、経鼻投与後に脳に移行して脳内の以上タンパク質に結合できることを条件として特に限定されないが、例えばヒトへの投与量として、例えば0.1~10mg/kg、好ましくは0.3~7mg/kgの範囲内で、磁性酸化鉄粒子の最大安全用量等を考慮して適宜決定することができる。

[0044] 2. 画像診断用造影剤

上述の通り、本発明の画像診断用磁気ナノ粒子は、磁気を利用した画像診断を行うための、経鼻投与用造影剤の有効成分として用いられる。従って、本発明は、上記の画像診断用磁気ナノ粒子を含む画像診断用造影剤も提供する。

[0045] 本発明の画像診断用造影剤は、上記画像診断用磁気ナノ粒子を有効成分として、公知の手段によって経鼻投与剤として製剤化されたものであり、上記有効成分以外に、薬理学的に許容される基剤及び／又は添加物が適宜混合されていてよい。

[0046] 薬理学的に許容される基剤及び／又は添加物としては、例えば、水、有機溶媒、賦形剤、粘膜吸収促進剤（デカン酸ナトリウム等）粘稠剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、カルボポール、及びメチルセルロース（MC）等）、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、安定化剤、保存剤（防腐剤）、pH調整剤、清涼化剤、抗酸化剤、湿潤化剤、矯臭剤等が挙げられる。

[0047] 本発明の画像診断用造影剤の形態としては、液剤、固形剤のいずれであってもよいが、好ましくは液剤が挙げられる。本発明の画像診断用造影剤を液

剤として調製する場合、例えば、有効成分と、必要により配合される溶剤、粘膜吸収促進剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、及び／又は無痛化剤等とを混合し、溶解、懸濁又は乳化することにより製造することができ、必要に応じて、さらに粘稠剤を加えることで粘性を高め、滞留性を付与することもできる。本発明の画像診断用造影剤を固形剤として調製する場合、例えば、有効成分と、必要により配合される粘膜吸収促進剤、賦形剤、結合剤、及び／又は崩壊剤等とを均等に混和し、適当な造粒法によって造粒物を得て、さらに必要に応じて乾燥によって粉末又は微粒状とすることにより製造することができる。

[0048] 本発明の画像診断用造影剤は、経鼻投与用の容器に充填されて使用することができる。経鼻投与用の容器は、適宜市販のものを使用することができる。

実施例

[0049] 以下に実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0050] [試験例 1] 画像診断用磁気ナノ粒子の作製

(1) 酸化鉄ナノ粒子表面への金微粒子の担持

Resovist（登録商標）の原料であるフェルカルボトランを永久磁石によって磁気分離した粒子分散液（鉄濃度：56 mg/mL）を用意した。具体的には、まず、原料を分散させた水溶液として、超純水、酸化鉄ナノ粒子（フェルカルボトラン、終濃度0.1 g/L）、塩化金（HAuCl₄、終濃度0.5 mmol/L）、2-プロパノール（終濃度10 mL/L）、ポリビニルアルコール（重量平均分子量22000、終濃度10 g/L）を含む水溶液を調製した。次に、原料水溶液50 mLをガラス製バイアルビンに封入し、加速器電子線を照射した。加速電圧は4.8 MeVで、表面線量が6 kGyとなるまで照射した。これによって、放射線照射により進行する化学反応により、原料水溶液中の金イオンは、金微子に還元され、金微粒子が酸化鉄表面に担持された状態で生成した。

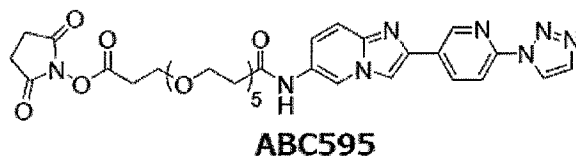
- [0051] 限外濾過フィルター（Amicon Ultra-15, 分画分子量1, 000 kDa, Merck社）に照射後の溶液を15 ml程度入れ、5000 Gで10分間、遠心分離を行い、不純物を除くと同時に水を除くことで、粒子の精製及び濃縮を行った。これによって、金ナノ粒子を担持した酸化鉄ナノ粒子（金/酸化鉄ナノ粒子）の分散液を得た。
- [0052] （2）金／酸化鉄ナノ粒子のポリエチレングリコール（PEG）修飾
ポリマー分子1として、PEG鎖の一方端にチオール基（金結合性基）、他方端にアミノ基（指向性分子結合用基）を有する分子（SH-PEG-NH₂; Creative PEG Works社製）を用意した。ポリマー分子2として、PEG鎖の一方端にチオール基（金結合性基）のみを有する分子（PEG-SH; SunBright社製）を用意した。ポリマー分子1及びポリマー分子2はいずれも、分子量5000 Daである。ポリマー分子1及びポリマー分子2の総量100モル%に対し、ポリマー分子1が10モル%を占める割合で両ポリマー分子を含む溶液を、修飾用試薬溶液として調製した。
- [0053] 金／酸化鉄ナノ粒子と修飾用試薬溶液とを、金1重量部に対してPEGが10重量部となる比率で混合し2時間攪拌することで、ポリマー分子1及びポリマー分子2の末端のチオール基を金微粒子表面の金原子と特異的に結合させ、酸化鉄ナノ粒子表面に、金微粒子を足場にしてPEG鎖を固定化した。その後、反応液を50 ml透析チューブに封入し、2 Lの超純水中で、透析膜（funakoshi社製、スペクトラ／ポア CE, 分画分子量1, 000 kDa）を用いて24時間透析することで、過剰のポリマー分子1及びポリマー分子2を除去された試料液を得た。
- [0054] 磁気分離カラム（25 MS Columns: Miltenyi Biotec社製）を専用の永久磁石アダプタにセットし、透析後の試料液を投入してカラム外に完全に非磁性成分が抜けた後、純水を試料液と同量の純水を投入し、カラム内に物理的に残っている金を洗い流した。その後アダプタからカラムを外し、カラムに純水を投入しシリンジで押し出すことでカラム

内の磁性成分を回収した。回収液に凍結乾燥処理を行い、PEG修飾された磁性ナノ粒子粉末を得た。

[0055] (3) PEG鎖へのアミロイドβ指向性分子の固定

アミロイドβに対する指向性分子として、下記式に示すABC595を使用した。ABC595分子は、ポリマー分子1に由来するアミノ基（指向性分子結合用基）に対応する官能基としてNHS（N-ヒドロキシコハク酸イミド）基と、指向性基として上記式(v)に示す基とを有している。

[0056] [化2]



[0057] ABC595のジメチルホルムアミド溶液と、PEG修飾された磁性ナノ粒子をPBBS緩衝液（pH=7.4に調整、Sigma Aldrich社製）に分散させた分散液とを、磁性ナノ粒子のFeの1重量部に対してABC595分子が0.5重量部となる比率で混合し、4℃で3時間攪拌することで、磁性ナノ粒子表面のPEG鎖の一部に存在するアミノ基（指向性分子結合用基）と、ABC595分子のNHS基と反応させ、ABC595分子の指向性基を固定化した。

[0058] その後、反応液を50ml透析チューブに封入し、透析膜（funakoshi社製、スペクトラ／ポアCE，分画分子量1,000kDa）を使用して2Lの超純水中で24時間の透析処理を行った。透析処理後の試料に凍結乾燥処理を行い、表面PEG鎖全体の10モル%にABC595の指向性基が結合し（固定化され）た磁性ナノ粒子ABC595-PEG-Au/FcM（画像診断用磁気ナノ粒子）粉末を得た。

[0059] (4) 粒子の物性評価

(4-1) 粒子径の測定

(TEM観察)

透過型電子顕微鏡（TEM: Transmission Electro

n Microscope; JEOL社製JEM-2100)を用いて粒子の形態観察を行い、一時粒子の平均粒子径を求めた。具体的には、超音波洗浄で分散させた粒子をカーボン膜で覆われた銅メッシュ(NISSHIN EM Co., Ltd. 社製)に1~2滴ほどスポイトで滴下し、その後約60℃の乾燥器内で24時間以上乾燥させて作製したものを観察試料とした。無作為に100個の一次粒子を選出し、TEM観察にて個々の一次粒子の直径を測定し、平均した。

[0060] (DLS測定)

流体中で一次粒子同士が弱く凝集することで形成した凝集体の粒径を二次粒径と呼ぶ。動的光散乱(DLS: Dynamic Light Scattering)装置(スペクトリス株式会社製ZETASIZER NANO-ZS)を用い、粒子を超音波により十分に均一に分散させた状態とし、二次粒子の平均粒子径をZ平均粒子径として測定した。

[0061] 永久磁石によって磁気分離した酸化鉄ナノ粒子(フェルカルボトラン)の一次粒子径の平均粒子径は5 nm、二次粒子の平均粒子径は54 nmであった。

[0062] 画像診断用磁気ナノ粒子ABC595指向性基-PEG-Au/FcMのTEM観察結果を図1に示す。図1において、コントラストが弱い粒子が酸化鉄ナノ粒子であり、コントラストの強い金ナノ粒子であり、両粒子が弱い凝集体を形成している様子が確認できた。ABC595指向性基-PEG-Au/FcMにおける酸化鉄ナノ粒子の平均粒径は5 nmであり、原料とほぼ同じであった。金ナノ粒子の平均粒径も約5 nmであった。DLS測定により求めた水中でのABC595指向性基-PEG-Au/FcMの二次粒子の平均粒子径は108 nmであった。さらに、ICP分析により求めた鉄(Fe)と金(Au)の重量比は1:0.92であった。

[0063] なお、ABC595指向性基-PEG-Au/FcMと、原料である酸化鉄ナノ粒子との磁場磁化曲線を得た。磁場磁化曲線を、縦軸の磁化の値を各粒子の飽和磁化で規格化して表した場合、両者の線がほぼ完全に重なってい

ること、つまり、両粒子の磁化挙動がほぼ等しいことを確認した。この事実により、PEG修飾及びプローブ分子であるABC595（指向性分子）の固定化の過程が、原料酸化鉄ナノ粒子の磁気特性を変化せず維持したことが認められた。

[0064] (5) E x - v i v o 試験

ABC595指向性基-PEG-Au/FcMを超純水中に分散させ、超音波処理を行い、ABC595指向性基-PEG-Au/FcMが $25\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度となるように、0.3%triton X100及び20%calf serum含有tris緩衝液中に分散させることで、画像診断用造影剤を調製した。画像診断用造影剤を、モデルマウスのアミロイド β が蓄積した細胞（老人斑）が含まれた脳細胞切片上に滴下した。脳切片としてはpH2塩酸液中でボイルし、20%calf serum含有tris緩衝液で非特異的反応を抑制したものを使用した。画像診断用造影剤を3時間37℃で脳切片と反応させた後、tris緩衝液を用いて洗浄し、1次抗体として抗PEGマウスモノクローナル抗体を滴下して一晩4℃で反応させた。1次抗体反応後、洗浄し、2次抗体としてビオチン化した抗マウスIg抗体を滴下して1時間室温で反応させた。2次抗体反応後、洗浄し、アビジン-ビオチン複合法によって増感するとともにペルオキシダーゼを付加した。洗浄後、基質となるDAB溶液に脳切片を浸け込み、ペルオキシダーゼ活性によって画像診断用造影剤の反応箇所を発色させた。

[0065] 造影剤を反応させる前（非添加）及び反応させた後（粒子添加）の脳切片の染色結果（ $n=2$ ）を図2に示す。図2から明らかなとおり、造影剤の磁気ナノ粒子が脳切片上で老人斑に結合したことを確認した。

[0066] [試験例2] 画像診断用造影剤の経鼻投与による脳内イメージング

ABC595指向性基-PEG-Au/FcMを超純水中に分散させ、超音波処理を行い、0.5重量%デカン酸ナトリウムと0.25重量%カルボキシメチルセルロースとを含む水溶液中に、ABC595指向性基-PEG-Au/FcMが $10\text{mg}/\text{mL}$ の濃度となるように分散させることで、画

像診断用造影剤を調製した。この画像診断用造影剤をADモデルマウスの鼻腔内に20 μ L投与し、6時間後に還流固定し、脳切片を作製した。脳切片はpH2塩酸液中でボイルした後、20% calf serum含有tris緩衝液によって非特異的反応を抑制した。1次抗体として抗PEGマウスモノクローナル抗体と抗アミロイド β ラビットポリクローナル抗体の混合溶液を滴下して一晩4℃で反応させた。1次抗体反応後、洗浄し、2次抗体としてFITC結合抗マウスIg抗体とRhodamin結合抗ラビットIg抗体の混合溶液を滴下して1時間室温で反応させた。

[0067] 造影剤を経鼻投与したマウスの脳切片の抗PEG染色結果(n=2)を図3に示す。図3から明らかなとおり、蛍光顕微鏡下で、Rhodaminで示される老人斑に、FITCで示される画像診断用造影剤が結合していることを観察した。つまり、経鼻投与された造影剤の磁気ナノ粒子が脳に移行し、老人斑に結合したことを確認した。

[0068] また、pH2塩酸溶液中でボイルした脳切片は、2%フェロシアン化カリウムと2%塩酸の等量混合液中で発色させ、ベルリンブルー(BB)染色による鉄粒子の検出にも使用した。

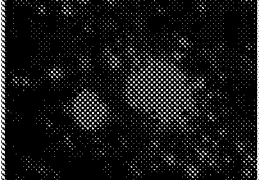
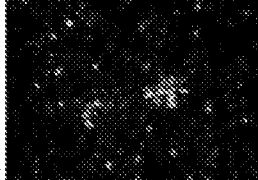
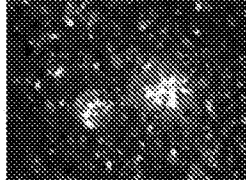
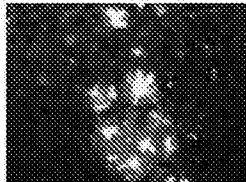
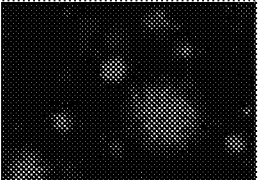
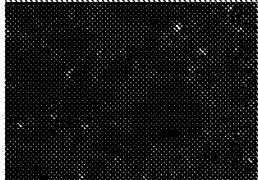
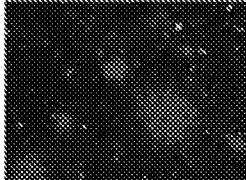
[0069] 造影剤を経鼻投与したマウスの脳切片のBB染色結果(n=2)を図4に示す。図4からも明らかなとおり、経鼻投与された造影剤の磁気ナノ粒子が脳に移行し、老人斑に結合したことを確認した。

請求の範囲

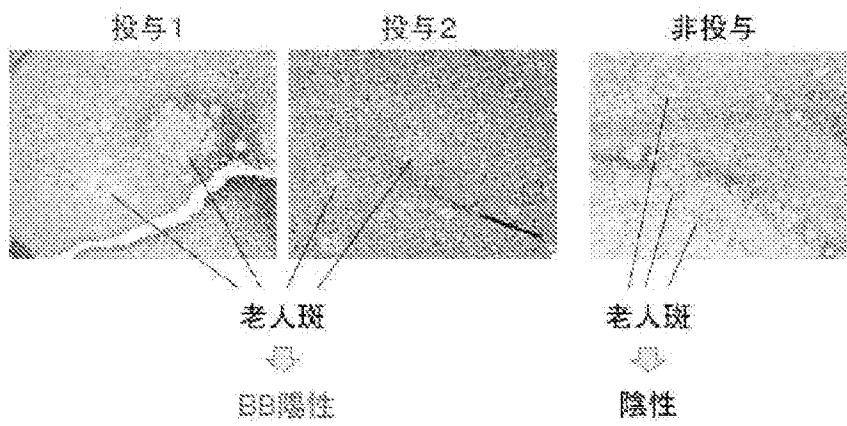
- [請求項1] 磁性酸化鉄粒子と、前記磁性酸化鉄粒子の表面に担持された金微粒子と、前記金微粒子に結合したポリマー鎖と、前記ポリマー鎖の少なくとも一部に結合した神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性基とを含み、且つ経鼻投与される、画像診断用磁気ナノ粒子。
- [請求項2] 前記神経変性疾患関連タンパク質に対する指向性基が、前記ポリマー鎖の1～50モル%に結合している、請求項1に記載の画像診断用磁気ナノ粒子。
- [請求項3] 前記神経変性疾患関連タンパク質がアミロイド β である、請求項1に記載の画像診断用磁気ナノ粒子。
- [請求項4] 前記ポリマー鎖の重量平均分子量が、2000～30万である、請求項1に記載の画像診断用磁気ナノ粒子。
- [請求項5] 平均流体力学的径が50～200nmである、請求項1に記載の画像診断用磁気ナノ粒子。
- [請求項6] 前記ポリマー鎖がポリエチレングリコールである、請求項1に記載の画像診断用磁気ナノ粒子。
- [請求項7] 請求項1に記載の画像診断用磁気ナノ粒子を含む、画像診断用造影剤。

Figure 1 shows a single, elongated, and irregularly shaped carbon nanotube (CNT) grown on a SiO₂/Si substrate. The CNT exhibits a textured surface and contains several dark, spherical impurities. A scale bar in the bottom right corner indicates 50 nm.

Figure 1: Comparison of continuous sections of skin tissue. The figure is a 2x2 grid. The columns are labeled '非添加' (No addition) and '粒子添加' (Particle addition). The rows are labeled '老人斑' (Age spots) on the left, with lines pointing to the corresponding rows. The bottom-right cell is labeled '連続切片' (Continuous section). The '非添加' column shows relatively clear skin tissue. The '粒子添加' column shows significant dark, irregular pigmentation, particularly in the '老人斑' row, indicating the presence of age spots.

	老人斑	PEG	Merge
投与1			
投与2			
非投与			

[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/020104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 49/18 (2006.01)i; A61K 47/02 (2006.01)i; A61K 47/10 (2006.01)i; A61K 47/22 (2006.01)i; A61K 49/08 (2006.01)i; A61K 49/12 (2006.01)i FI: A61K49/18; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/22; A61K49/08; A61K49/12 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) A61K49/18; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/22; A61K49/08; A61K49/12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); PubMed; 医中誌WEB (IchushiWEB)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>ZHANG, S. et al. Thiol-PEG-carboxyl-stabilized Fe₂O₃/Au nanoparticles targeted to CD105: Synthesis, characterization and application in MR imaging of tumor angiogenesis. European Journal of Radiology. 2014, vol. 83, no. 7, pages 1190-1198, doi: 10.1016/j.ejrad.2014.03.034, ISSN 0188-4409 particularly, title, page 1190, Abstract, fig. 1</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>ZENG, J. et al. A Novel Magnetic Nanoparticle for Early Detection of Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. Archives of Medical Research. 2018, vol. 49, no. 4, pages 282-285, doi: 10.1016/j.arcmed.2018.09.005, ISSN 0188-4409 particularly, title, page 282, abstract, page 284, right column, last paragraph to page 285, left column, first paragraph</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>OKUMURA, Y. et al. Design, Synthesis, and Preliminary Evaluation of SPECT Probes for Imaging β-Amyloid in Alzheimer's Disease Affected Brain. ACS Chemical Neuroscience. 2018, vol. 9, no. 6, pages 1503-1514, doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00064, ISSN 1948-7193 particularly, fig. 1</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	ZHANG, S. et al. Thiol-PEG-carboxyl-stabilized Fe ₂ O ₃ /Au nanoparticles targeted to CD105: Synthesis, characterization and application in MR imaging of tumor angiogenesis. European Journal of Radiology. 2014, vol. 83, no. 7, pages 1190-1198, doi: 10.1016/j.ejrad.2014.03.034, ISSN 0188-4409 particularly, title, page 1190, Abstract, fig. 1	1-7	Y	ZENG, J. et al. A Novel Magnetic Nanoparticle for Early Detection of Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. Archives of Medical Research. 2018, vol. 49, no. 4, pages 282-285, doi: 10.1016/j.arcmed.2018.09.005, ISSN 0188-4409 particularly, title, page 282, abstract, page 284, right column, last paragraph to page 285, left column, first paragraph	1-7	Y	OKUMURA, Y. et al. Design, Synthesis, and Preliminary Evaluation of SPECT Probes for Imaging β -Amyloid in Alzheimer's Disease Affected Brain. ACS Chemical Neuroscience. 2018, vol. 9, no. 6, pages 1503-1514, doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00064, ISSN 1948-7193 particularly, fig. 1	1-7
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	ZHANG, S. et al. Thiol-PEG-carboxyl-stabilized Fe ₂ O ₃ /Au nanoparticles targeted to CD105: Synthesis, characterization and application in MR imaging of tumor angiogenesis. European Journal of Radiology. 2014, vol. 83, no. 7, pages 1190-1198, doi: 10.1016/j.ejrad.2014.03.034, ISSN 0188-4409 particularly, title, page 1190, Abstract, fig. 1	1-7												
Y	ZENG, J. et al. A Novel Magnetic Nanoparticle for Early Detection of Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. Archives of Medical Research. 2018, vol. 49, no. 4, pages 282-285, doi: 10.1016/j.arcmed.2018.09.005, ISSN 0188-4409 particularly, title, page 282, abstract, page 284, right column, last paragraph to page 285, left column, first paragraph	1-7												
Y	OKUMURA, Y. et al. Design, Synthesis, and Preliminary Evaluation of SPECT Probes for Imaging β -Amyloid in Alzheimer's Disease Affected Brain. ACS Chemical Neuroscience. 2018, vol. 9, no. 6, pages 1503-1514, doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00064, ISSN 1948-7193 particularly, fig. 1	1-7												
☒ 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 20 July 2022		Date of mailing of the international search report 02 August 2022												
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.												

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	石井賢二, アミロイドPETの臨床応用, Pharma Medica, 2014, vol. 32, no. 1, pages 37-41, ISSN 0289-5803, (ISHII, Kenji. Clinical application of amyloid PET.) particularly, page 37, "I. Significance of amyloid PET and available diagnostic agents" (up to page 38), fig. 1	1-7
Y	WO 2012/176587 A1 (NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.) 27 December 2012 (2012-12-27) claims 1-7, examples 1, 12, 14, fig. 1	1-7
Y	LUO, S. et al. Application of Iron Oxide Nanoparticles in the Diagnosis and Treatment of Neurodegenerative Diseases With Emphasis on Alzheimer's Disease. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2020, vol. 14, Article 21, doi: 10.3389/fncel.2020.00021, ISSN 1662-5102 particularly, page 4, right column, second paragraph	1-7
P, X	清野智史 ほか, 脳内磁気粒子イメージングのための酸化鉄ナノ粒子の表面設計, 第45回 日本磁気学会学術講演概要集, 17 August 2021, page 80, ISSN 1882-2959, (SEINO, Satoshi et al. Surface design of iron-oxide nanoparticles for intracerebral magnetic particle imaging. Digests of the 45th annual conference on magnetism in Japan.) entire text	1-7
A	JP 2008-266214 A (OSAKA UNIV.) 06 November 2008 (2008-11-06) entire text	1-7
A	清野智史 ほか, ナノバイオ応用に適した金/酸化鉄複合ナノ粒子の合成とその評価, 平成26年 電気学会全国大会講演論文集 (第5分冊), 05 March 2014, 5-S12-1, (The 2014 Annual Meeting record I.E.E. Japan (vol. 5).), non-official translation (SEINO, Satoshi et al. Synthesis and evaluation of gold/iron oxide composite nanoparticles suitable for nanobio applications.) entire text	1-7
A	KOJIMA, H. et al. Simple PEG conjugation of SPIO via an Au-S bond improves its tumor targeting potency as a novel MR tumor imaging agent. Bioconjugate Chemistry. 2010, vol. 21, no. 6, pages 1026-1031, doi: 10.1021/bc900487p, ISSN 1043-1802 entire text	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/020104

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2012/176587	A1	27 December 2012	US 2014/0121377 A1 claims 1-7, examples 1, 12, 14, fig. 1 EP 2725027 A1 CN 103596950 A KR 10-2014-0040735 A	
JP	2008-266214	A	06 November 2008	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 49/18(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/22(2006.01)i; A61K 49/08(2006.01)i; A61K 49/12(2006.01)i FI: A61K49/18; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/22; A61K49/08; A61K49/12		
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）） A61K49/18; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/22; A61K49/08; A61K49/12 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 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年 国際調査で利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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); PubMed; 医中誌WEB (IchushiWEB)		
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
Y	ZHANG, S. et al., Thiol-PEG-carboxyl-stabilized Fe203/Au nanoparticles targeted to CD105: synthesis, characterization and application in MR imaging of tumor angiogenesis, European Journal of Radiology, 2014, Vol.83, No.7, p.1190-1198, doi:10.1016/j.ejrad.2014.03.034, ISSN 0188-4409 特に、標題, p.1190「ABSTRACT」, Fig. 1	1-7
Y	ZENG, J. et al., A Novel Magnetic Nanoparticle for Early Detection of Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease, Archives of Medical Research, 2018, Vol.49, No.4, p.282-285, doi:10.1016/j.arcmed.2018.09.005, ISSN 0188-4409 特に、標題, p.282 要約, p.284右欄最後の段落～p.285左欄第1段落	1-7
Y	OKUMURA, Y. et al., Design, Synthesis, and Preliminary Evaluation of SPECT Probes for Imaging β -Amyloid in Alzheimer's Disease Affected Brain, ACS Chemical Neuroscience, 2018, Vol.9, No.6, p.1503-1514, doi:10.1021/acschemneuro.8b00064, ISSN 1948-7193 特に、Figure 1	1-7
☒ 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、一般的な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抵触するものではなく、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 20.07.2022		国際調査報告の発送日 02.08.2022
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 春田 由香 4U 4147 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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
Y	石井 賢二, アミロイドPETの臨床応用, Pharma Medica, 2014, 第32巻, 第1号, p.37-41, ISSN 0289-5803 特に, p.37 「I. アミロイドPETの意義と利用できる診断薬」 (～p.38), 図1	1-7
Y	W0 2012/176587 A1 (日本メジフィジックス株式会社) 27.12.2012 (2012 - 12 - 27) 請求項1-7, 実施例1,12,14, 図1	1-7
Y	LUO, S et al., Application of Iron Oxide Nanoparticles in the Diagnosis and Treatment of Neurodegenerative Diseases With Emphasis on Alzheimer's Disease, Frontiers in Cellular Neuroscience, 2020, Vol.14, Article 21, doi:10.3389/fncel.2020.00021, ISSN 1662-5102 特に, p.4右欄第2段落	1-7
P, X	清野 智史 ほか, 脳内磁気粒子イメージングのための酸化鉄ナノ粒子の表面設計, 第 45回 日本磁気学会学術講演概要集, 2021.08.17, p.80, ISSN 1882-2959 全文	1-7
A	JP 2008-266214 A (国立大学法人大阪大学) 06.11.2008 (2008 - 11 - 06) 全文	1-7
A	清野 智史 ほか, ナノバイオ応用に適した金/酸化鉄複合ナノ粒子の合成とその評価, 平成26年 電気学会全国大会講演論文集 (第5分冊), 2014.03.05, 5-S12-1 全文	1-7
A	KOJIMA, H. et al., Simple PEG conjugation of SPI0 via an Au-S bond improves its tumor targeting potency as a novel MR tumor imaging agent, Bioconjugate Chemistry, 2010, Vol.21, No.6, p.1026-1031, doi:10.1021/bc900487p, ISSN 1043-1802 全文	1-7

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/020104

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2012/176587	A1	27.12.2012	US 2014/0121377 A1 請求項1-7, 実施例 1, 12, 14, 図1 EP 2725027 A1 CN 103596950 A KR 10-2014-0040735 A	
JP	2008-266214	A	06.11.2008	(ファミリーなし)	