

(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2011-507585

(P2011-507585A)

(43) 公表日 平成23年3月10日 (2011.3.10)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 B 18/00 (2006.01)	A 6 1 B 17/36 3 3 0	4 C 1 6 0
A 6 1 B 8/08 (2006.01)	A 6 1 B 8/08	4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2010-539022 (P2010-539022) (86) (22) 出願日 平成20年12月17日 (2008.12.17) (85) 翻訳文提出日 平成22年6月21日 (2010.6.21) (86) 国際出願番号 PCT/IB2008/055391 (87) 国際公開番号 W02009/081339 (87) 国際公開日 平成21年7月2日 (2009.7.2) (31) 優先権主張番号 61/015, 947 (32) 優先日 平成19年12月21日 (2007.12.21) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 590000248 コーニンクレッカ フィリップス エレクトロニクス エヌ ヴィ オランダ国 5 6 2 1 ベーアー アイン ドーフェン フルーネヴァウツウェッハ 1 (74) 代理人 100087789 弁理士 津軽 進 (74) 代理人 100122769 弁理士 笛田 秀仙 (72) 発明者 アナンド アジャイ アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 1 0 - 8 0 0 1 ブリアクリフ マノアー ビーオー ボックス 3 0 0 1 3 4 5 スカボロー ロード 最終頁に続く
---	--

(54) 【発明の名称】 高密度集束超音波ビームを追尾し、誘導するシステム及び方法

(57) 【要約】

本発明は、高密度集束超音波 (HIFU) を追尾し、誘導するためのシステム及び方法を提供している。より具体的には、開示されたシステム及び方法は、HIFUが可能なトランスデューサの、ターゲット領域に対する焦点位置を検出するために、音響的な照射による力のパルス (ARFI) 撮像の使用を含む。当該焦点位置は、次に、所望する治療部位と比較され、これによって、前記トランスデューサの向き及び焦点が、所望する治療部位に対して、HIFUビームを再設定及び/又は再集束させるよう調節される。所望の治療部位は、出血検知及び部位特定 (BD&L) 技術を使用して、動的に決定される。このように、所望する治療部位が、3Dドップラー超音波に基づいた技術を使用して決定され、ドップラー・スペクトルから抽出された定量的なパラメータ、例えば血管抵抗値 (RI) の変化が、治療のために、出血を検出し部位を特定するために用いられる。

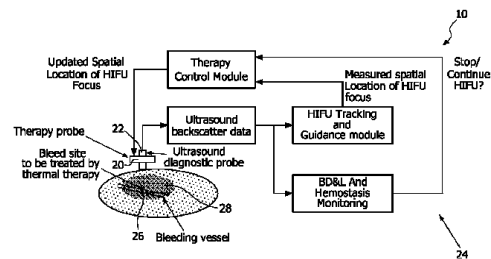


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ターゲット領域に対する高密度集束超音波（HIFU）ビームの施与を容易にするためのシステムであって、当該システムは

- a. HIFUが可能なトランスデューサと、
- b. 診断用の撮像プローブと、
- c. 前記トランスデューサ及び当該プローブと通信するプロセッサと、

を有し、

当該診断用の前記プローブは、前記ターゲット領域の第1のセットの撮像データを取得し、

前記トランスデューサは、低パワーの超音波を用いて、前記ターゲット領域に対して照射力を誘起し、

前記診断用の撮像プローブは、前記照射力が誘起された後、前記ターゲット領域に対して第2のセットの撮像データを取得するよう適応され、

前記プロセッサは、前記ターゲット領域に対する前記トランスデューサの焦点位置を決定するために、第1のセットの撮像データと第2のセットの撮像データとを比較する、システム。

【請求項 2】

前記決定された焦点位置が所望の治療部位にマッチするように、前記トランスデューサの向き及び焦点が調節される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記トランスデューサが、止血を治療するよう適応されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

出血検知及び部位特定（BD & L）技術が、前記所望する治療部位を決定するために用いられている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記BD & L技術が、ドップラー超音波分析の使用を含む、請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記第1のセットの撮像データ及び第2のセットの撮像データが、第1の追尾パルス及び第2の追尾パルスからの後方散乱を検出することによって取得される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記焦点位置が、相互相関技術及び時間遅延推定技術を用いて、前記検出後方散乱を分析することによって決定される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記焦点位置が、最大変位を呈する前記ターゲット試料の前記領域として決定される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記トランスデューサが、前記ターゲット領域を高パワーの超音波で治療するよう更に適応されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 10】

ターゲット領域に対して、高密度集束超音波（HIFU）ビームの実施を容易にする方法であって、当該方法は、

- a. 第1のセットの撮像データに対する前記ターゲット領域をプロービングするステップと、
- b. HIFUが可能なトランスデューサからの低パワーの超音波を使用して、前記ターゲット領域に対して、照射力を誘起するステップと、
- c. 第2のセットの撮像データに対する前記ターゲット領域をプロービングするステップと、

10

20

30

40

50

d. 前記ターゲット領域に対する前記トランスデューサの焦点位置を決定するために、第1のセットの撮像データ及び第2のセットの撮像データを比較するステップと、

e. 前記ターゲット領域を、前記トランスデューサからの高出力の超音波で治療するステップと、
を含む、方法。

【請求項 1 1】

前記決定された焦点位置が所望する治療部位にマッチするように、前記ターゲット領域の治療に先立って、前記トランスデューサの向き及び焦点を調節するステップを更に有する、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記トランスデューサが、止血を治療するために用いられる、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 3】

出血検知技術及び部位特定 (BD & L) 技術を使用して、前記所望の場所を決定するステップを更に含む、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 4】

治療が最早必要とされなくなるまで、前記複数のステップが繰り返される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 5】

BD & L 技術が、治療を最早必要としなくなる時を決定するために用いられる、請求項 1 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

米国政府は、本願明細書において請求されているシステム及び方法に対するライセンス及び/又は他の権利を保持している。本願明細書において請求されているシステム及び方法の技術成果は、DARPA：資金提供機会番号：DARPA05-01DBACによって維持されている。

【0 0 0 2】

本発明は、高密度集束超音波 (HIFU) のアプリケーションに関する。より具体的には、本発明は、HIFU ビームを追跡し、誘導するシステムと方法とに関する。例示的な実施例が主に音響効果による止血に関するにもかかわらず、開示されたシステム及び方法は、子宮線維形成、癌、及び心房細動などの心臓不整脈に対する HIFU 治療を含むが、しかしこれに限定されることはなく、いかなる HIFU アプリケーションにも適用される。

【背景技術】

【0 0 0 3】

今日、四肢の損傷による失血は、戦場での防止可能な死の一番の原因である。民間人の被害では、内出血による放血が、外傷による犠牲者の最上位の死因である。HIFU 及び電気焼灼などの止血治療が、最終的に死に至る進行性の出血ショック及び不可逆性の出血ショックの発症を防止するために、すばやく内出血を止めるよう、用いられている。出血の発症が検知されなければならず、これらの外傷損傷を効果的に治療するために、当該部位が空間的に場所特定されねばならない。Briarcliff にあるフィリップス研究所の DARPA DBAC プログラムの一部として、3D ドップラーの超音波に基づいた技術が、ドップラー・スペクトルから抽出した、血管抵抗値 (Resistance Index (RI)) などの定量的パラメータの変化を追跡することによって、(本願明細書ではこれ以降「出血検知及び部位特定」、又は「BD & L」と呼ぶ) 出血部位を自動的に検出し、場所を特定するために開発された。これらの緊急を要する治療のタイプのアプリケーションに対しては、当該装置はオペレータに依存しないように設計されており、これ故、ユーザが対話し制御することを可能にする画像ベースのフィードバックはできない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

これ故、HIFUベースの止血治療を成功させるための極めて基本的な要素は、治療が正しい部位で行われている場合、絶えず追尾する能力である。組織の異質性と、局所的な熱特性及び音響特性に関する定量的な情報の不足とに起因して、治療が意図される空間的な場所と、HIFU焦点の実際の物理的な場所との間に誤差が存在する。これ故、周囲の正常組織への不必要な損傷なしで、治療が適切な部位に加えられるように、追尾システム及び誘導システムは、HIFUビームを所望の場所に能動的に再集束させなければならない。出血速度が鈍った又は止まったかどうかを判定するために、BD&L技術が繰り返されることができるとにもかかわらず、これらの技術は、所望する治療部位に対する治療法の最適な向き又は再集束に関するいかなる定量的フィードバックも、又は空間的な情報も提供することはない。

10

【 0 0 0 5 】

多くの研究者達が、撮像フィードバックを提供するため、及び過剰エコー源性の存在を追尾することによってHIFUビームの位置を空間的に決めるために、B-モード画像の使用を提案してきた。しかしながら、組織がすでに切除された後、及び局所的な組織の温度が沸騰寸前のときに、ハイパーエコーが非常に頻繁に出現することがあるので、この情報が必ずしも信頼性が高くないことが証明された。組織の不均質構造が、沸騰に先立つHIFUの焦点領域の直接B-モードによる可視化を一層困難にする。B. A. Rabkin、V. Zderic、及びS. Vaezyによる「HIFU治療の超音波画像におけるハイパーエコー：空洞現象の関与」、Ultrasound Medical Biology誌、巻31、頁947～56、2005年、を参照。効果的な追尾方法は、正常組織にいかなる損傷も引き起こすこともなく、HIFU焦点の位置を決めることができない。

20

【 0 0 0 6 】

以下の米国、外国、及びPCTの特許及び刊行物は、止血及び/又はHIFUシステムに関する従来技術の例を提供している。全ての事例において、開示されたシステム及び方法は、治療用のHIFUビームを追尾し、誘導するための十分な手段を提供することに失敗している。

【 0 0 0 7 】

欧州特許公開公報 EP0989822は、患者胴体内の遠隔止血を行う方法を説明している。当該方法は、内出血の部位を識別するステップと、当該部位に隣接する血液を凝固させるために、治療用の超音波エネルギーを照射源から組織を通して集束させるステップと、を含んでいる。撮像トランスデューサは、通常、パルス化されたドップラーのカラー・フロー撮像、弾性撮像、血管撮像図、等々を使用して、内出血している部位をもつ患者胴体の一部の画像を提供する。このようにこの特許公報は、効果的な止血方法及び出血を識別するための超音波法の使用を説明している。特に、上に記した欧州の刊行物は、所望する部位の治療を確実にするためのHIFU焦点の場所を確認する方法を記載していない。

30

【 0 0 0 8 】

米国特許公開公報US 2005/215899 は、音響的な照射力のパルス撮像を用いて、切除された組織を識別する方法を説明している。開示された方法は、音響的な照射力を用いたパルス（ARFI）撮像データを生成するステップを含んでおり、剛性が増大した領域が、切除された組織を表している。ARFIは、このように、切除された領域の範囲及びサイズを限定するために使用される。しかしながら開示された方法は、除去が所望の部位で行われるかを判定するために、除去を始めるのに先立ち、HIFU焦点を検出する方法を提案していない。加えて、ARFI用の超音波が、HIFUトランスデューサを使用して生成されてはいない。

40

【 0 0 0 9 】

PCT公開番号 WO 2004075987は、被検者患者の胴体の動きに対する追尾及び評価のためのHIFUの適用方法を説明している。開示された方法は、患者のターゲット領域の超音波撮像データを得るステップと、現在の撮像データを、これまでに得た撮像データと比較するステップと、を含んでいる。HIFU治療の実施に先立ち、患者の動きを検出し評価するために、不一致部が分析される。この特許公報はARFIの使用を含んでいない。それよりむしろ、この特許公報は、動きに対する判断を行い、評価するために一連の超音波画像を用い

50

ることに頼っている。加えて、開示された技術は、HIFUビームの焦点を検出していない。

【 0 0 1 0 】

米国特許公開公報 US 2005/203399は、産婦人科の治療用の画像誘導されたHIFU装置を説明している。1つの機械的なフレームが、腔用に設計された高密度集束超音波（HIFU）トランスデューサと、市販の超音波撮像プローブとの間のアライメントが維持されることを確実にしており、この結果、HIFUの焦点が、HIFU治療の間は画像平面内に留まる。この特許公報は、HIFU焦点の場所を決定するためのARFIの使用を提案をしてはいない。提案された機械的なフレームは、とりわけ産婦人科でのトランスデューサの形状として適用可能であるが、HIFUの他の臨床アプリケーション用に拡張されることはできない。更にまた、HIFUの焦点位置は2D平面の中でのみ決定される。

10

【 0 0 1 1 】

現在までの労力にもかかわらず、HIFUビームの効果的な追尾及び誘導のためのシステム及び方法に対する必要性が残っている。これらの必要性、及び他の必要性が、以下に続く説明から明らかであろう本発明によって満たされる。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

本発明は、高密度集束超音波（HIFU）を容易に実現するシステム及び方法を提供している。より具体的には、本発明は、HIFUアプリケーションでのビームの追尾及び誘導を容易にするシステムと方法とを提供している。

【 0 0 1 3 】

概して、本発明のシステム及び方法は、HIFUが可能なトランスデューサが、ターゲット領域に対して焦点位置を決定するための、音響的な照射力を用いたパルス（ARFI）撮像を含む。次に、焦点位置が所望する治療部位と比較され、トランスデューサの向き及び焦点が、HIFUビームを所望する治療部位に対して導くよう調節される。例示的な実施例では、超音波弾性撮像に基づいた技術が、HIFUビームの焦点位置をリアルタイムで推定するために用いられている。推定された焦点位置が、所望する治療部位と比較される。通常、プロセッサが、HIFUビームを所望する治療部位に対して最適に導くよう、トランスデューサの焦点及び向きを算出し、調節するために用いられる。

20

【 0 0 1 4 】

音響的な照射力を用いたパルス（ARFI）撮像などの超音波弾性に基づく技術が、焦点位置を決定するために用いられることができる。例えば、K. Nightingale、R. Bentley、及び G. Traheyによる、「音響的な照射力に対する組織反応の観察：撮像の機会」、Ultrason Imaging誌、巻24、頁129 ~ 38、2002、及び、K. Nightingale、M. S. Soo、R. Nightingale、及びG. Traheyによる、「音響的な照射力を用いたパルス撮像：臨床的な実現可能性の生体内での実証」、Ultrasound Med. Biol.誌、巻28、頁 227 ~ 35、2002、を参照。ARFI撮像を含んだ例示的な実施例では、トランスデューサは、例えば低出力の超音波を用いて、及び/又は低出力の超音波に基づいて、ターゲット領域に対して照射力を誘起する。焦点位置は、照射力に続く組織の最大変位の点を検出することによって決定されることができる。

30

【 0 0 1 5 】

概して、HIFUビームを追尾し、誘導することに関連して説明されたシステム及び方法は、HIFU治療が始まる前に実施される。したがって、開示されたシステム及び方法は、周囲組織への副次的な損傷を最小化すると共に、治療部位に対するHIFUビームの集束を、好都合にも容易にする。例示的な実施例では、「出血検知及び部位特定」（BD&L）技術が、所望する治療部位を検出し、場所を特定するために用いられることができる。したがって、HIFUのビーム追尾ステップ及びビーム集束ステップは、HIFU療法が所望する治療部位に行われることを連続して確実にするために、BD&LとHIFUビームの印加とで周期的にインターリーブされる。

40

【 0 0 1 6 】

開示されたシステム及び方法は、広い基盤のアプリケーションをもち、本発明で説明さ

50

れたように、従来技術に対して多くの利点を提供する。開示されたシステム及び方法の追加の特徴、機能、及び利点が、特に添付の図に関連して読み取られるときに、以下の説明から明らかであろう。

【0017】

当業者が、開示されたシステム及び方法を作り、使用するのを援助するために、添付の図が説明されよう。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】止血用の、本発明による例示的な高密度集束超音波（HIFU）システムのブロック線図である。

10

【図2】図1のHIFUシステムを使用するための、例示的な時間シーケンスの表示である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

高密度集束超音波（HIFU）を容易に実現する、好都合なシステム及び方法が、本発明によって提供されている。概して、本願明細書で開示されたシステムは、（i）HIFUが可能なトランスデューサと、（ii）診断用の撮像プローブと、（iii）プロセッサと、を含む。開示された方法は、HIFUが可能なトランスデューサの焦点位置を決定するステップと、付随する追尾/誘導ステップ/機能と、を通常含んでいる。

【0020】

本発明によれば、音響的な照射力をもつインパルス（ARFI）撮像が、HIFUが可能なトランスデューサの、ターゲット領域に対する焦点位置を検出するために使用される。例示的な実施例では、ターゲット領域に対して照射力を誘起する前後に、診断用の撮像プローブが、ターゲット領域をプロービングし、撮像データを取得するために用いられる。照射力は、HIFUが可能なトランスデューサを使用して、例えば、低パワーの超音波を使用して、通常誘起される。照射力がターゲット領域の運動を生じさせ、組織の最も大きな変位の領域が、トランスデューサの焦点位置を表している。このように、例示的な実施例では撮像データは、HIFUが可能なトランスデューサの、ターゲット領域に対する焦点位置を決定するためのプロセッサを使用して比較され、及び/又は分析される。

20

【0021】

HIFUが可能なトランスデューサの焦点位置が検出された後、当該トランスデューサの向き及び/又は焦点が、新たな/調節された焦点位置が所望する治療部位に実質的にマッチするよう、調節されることができる。例示的な実施例では、所望する治療部位及び/又は治療経路に対してHIFUビームを動的に追尾し、誘導するよう、トランスデューサの焦点位置が連続的に検出され、調節される。概して、検出された焦点位置が所望する治療部位に実質的にマッチするまで、HIFUビームを使用する治療、例えば、高出力の超音波の印加が始まることはなく、これにより、周囲組織へ危害を及ぼすリスクを下げている。

30

【0022】

例示的な実施例では、所望する治療部位が、BD&L技術を使用して動的に決定される。このように、例示的な実施例では、所望する治療部位が3Dドップラー超音波ベースの技術を使用して決定されており、ドップラー・スペクトル、例えば、血管抵抗値（RI）から抽出された定量的なパラメータの変化が、治療のために、出血部位を検出し、場所を特定するために用いられている。概して、所望する治療エリアを決定するために、他の検出技術及び場所特定技術が、BD&Lの代わりに、又はBD&Lに関連して用いられても良い。

40

【0023】

ここで図1を参照すると、止血をするための例示的なHIFUシステム10が描かれている。当該システムは、HIFUが可能なトランスデューサ20、診断用の撮像プローブ22、及びプロセッサ24を含んでいる。トランスデューサ20及びプローブ22は、ターゲット領域28と相対して配置されている。ターゲット領域28は、概して、損傷の大まかな初期評価によって決定される。

【0024】

50

トランスデューサ20及びプローブ22がターゲット領域28と相対して配置された後に、BD & L技術が、出血部位（所望する治療部位26）の空間的な場所を検出するために、用いられる。概して、所望する治療部位26が、3Dドップラー・スペクトル分析を用いて検出される。ドップラー効果を生成するための超音波は、トランスデューサ20によって提供されてもよい。スペクトル分析のためのデータは、プローブ22によって取得され、プロセッサ24によって分析される。

【0025】

一旦、所望する治療部位26が決定されると、トランスデューサ20の焦点位置が、ARFI撮像などの超音波弾性技術を用いて検出される。例示的な実施例では、診断に使われるレベルの追尾パルスが、ターゲット領域28に対して印加され、第1のセットの後方散乱データが、基準として取得される。基準の後方散乱データが得られた後、低パワーの超音波が、トランスデューサ20を使用してターゲット領域28に対して印加される。低パワーの超音波は、組織の変位が生じる照射力を、ターゲット領域28に対して誘起する。代替的な実施例では、プローブ22が単独で、又はトランスデューサ20と連動して照射力を誘起するために用いられてもよい。照射力によって組織の変位が生じた後、第2の追尾パルスがターゲット領域28に対して印加され、第2のセットの後方散乱データが取得される。プロセッサ24が、トランスデューサ20の焦点位置を決定するために、後方散乱データの第1のセットと第2のセットとを比較、分析するために用いられる。トランスデューサ20の焦点位置は、組織の最大変位の点に相当している。

【0026】

トランスデューサ20の焦点位置が決定された後、新たな焦点位置が所望する治療場所26に実質的にマッチするよう、プロセッサ24はトランスデューサ20の向き及び/又は焦点を調節する。このようにHIFUビームの焦点が、BD & L技術を使用して決定された出血の部位と一致するよう設定される。

【0027】

図2は、図1のシステム10を使用するための例示的な時系列を描いている。例示的な実施例では、BD & L技術及び/又は追尾/誘導技術は、動的に自動修正するシステムを生成するために、周期的に繰り返される可能性がある。したがって、例えばトランスデューサの正しい向き及び/又は焦点を確実にするために、HIFUビーム治療の適用が周期的に中断されることがある。BD & L技術は、出血速度を調べ、当該速度が減少又は止まったかどうかを判断するために用いられることもできる。例示的な実施例では、減弱してはいない出血速度は、HIFUビームが誤って焦束されているか、又は単に無効であることを示している。したがって、特定の時間帯を通じて減弱した出血速度が検出されない場合、プロセッサはHIFU療法を中止してもよい。減弱してはいない出血速度に起因して、HIFU療法が中止された場合、治療が再開する前に、追尾技術と誘導技術とがトランスデューサを再設定し、再集束させるために適用されることができる。

【0028】

このように、開示されたシステム及び方法が、さまざまな高密度集束超音波（HIFU）のアプリケーションで好都合に使用されることができる。開示されたシステム及び方法は、目標領域及び/又は目標経路に対して、HIFUビームを追尾、誘導することを容易にする。開示されたシステム/方法は、音響的な止血技術、子宮線維形成の治療、癌の治療、及び動脈の細動除去治療を含む広い範囲の適用性をもつ。

【0029】

本発明が、例示的な実施例及び当該実施例の実装に関して説明されたにもかかわらず、開示されたシステム及び方法が斯様な例示的な実施例/実装に限定されることはない。それよりむしろ、本願明細書で供されている説明から、当業者にとっては容易に明らかであるように、開示されたシステム及び方法は、本発明の範囲又は意図を逸脱しない範囲で、修正、変更、及び改良が行われる可能性がある。したがって本発明は、本発明の範囲内の斯様な修正、変更、及び改良を含んでいる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/055391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B8/08 A61N7/02 ADD. A61B8/06		
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) A61B A61N		
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 practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 488 626 B1 (LIZZI FREDERIC L [US] ET AL) 3 December 2002 (2002-12-03) abstract column 2, line 56 - column 7, line 24	1,2,6-9
Y	figures 1,2A-B	3-5
Y	US 5 993 389 A (DRISCOLL JR EDWARD C [US] ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) abstract column 3, line 66 - column 4, line 67 column 6, line 65 - column 10, line 17	3-5
A	US 2007/232912 A1 (CHEN CHIUNG-NIEN [TW] ET AL) 4 October 2007 (2007-10-04) abstract paragraph [0030] - paragraph [0035] figures 1,2	1-9
-/--		
☒ 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 document 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 April 2009		Date of mailing of the international search report 17/04/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Artikis, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/055391

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	US 2008/097207 A1 (CAI ANMING HE [US]) 24 April 2008 (2008-04-24) abstract paragraph [0017] - paragraph [0051] figures 1-3	1-9
A	US 2005/215899 A1 (TRAHEY GREGG E [US] ET AL) 29 September 2005 (2005-09-29) cited in the application the whole document	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/IB2008/055391

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/055391

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6488626	B1	03-12-2002	NONE	
US 5993389	A	30-11-1999	US 6083159 A US 5882302 A	04-07-2000 16-03-1999
US 2007232912	A1	04-10-2007	NONE	
US 2008097207	A1	24-04-2008	NONE	
US 2005215899	A1	29-09-2005	NONE	

フロントページの続き

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

(72)発明者 ペトルツェッロ ジョン

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10510-8001 ブリアクリフ マノアー ピーオー
ボックス 3001 345 スカバロー ロード

Fターム(参考) 4C160 JJ33 JJ35 JJ36 MM32 MM33

4C601 DD19 DD30 DE03 EE09 EE16 EE22 FF13 FF15 FF16 JB35
JB41 JB53

1 1 2