超音波検査用造影剤ペルフルブタン (ソナゾイド[®]注射用)の基礎および臨床試験成績

松村 学¹⁾, 杉原 博²⁾

要約：ソナゾイド[®]注射用は、ペルフルブタン(C₄F₁₀, PFB) ガスを水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムで安定化した PFB マイクロバブル (以下マイクロバブル) を有効成分とし、超音波検査における肝腫瘍性病変の造影を目的とする。マイクロバブルは超音波を効率良く反射するが、ソナゾイドは静脈内投与すると肺の毛細血管床を通過して肝循環に到達するため、ハーモニックモードによる造影超音波検査 (造影超音波) では明瞭な肝臓造影効果が得られる。正常ウサギにおいて、本剤は静脈内投与直後の血管造影 (血管イメージング) と投与後 5 ~ 10 分以降に認められる肝実質造影 (クッパーイメージング) の 2 種の造影パターンを示した。また、本剤をウサギ移植肝腫瘍モデルに投与すると、血管イメージングから腫瘍の血流情報が、クッパーイメージングから腫瘍と肝実質とのコントラストに基づく腫瘍の存在情報がそれぞれ得られた。病理所見との対比から、血管が分布する部位は

血管イメージングで陽性に造影されることが示された。また、クッパー細胞が存在する部位はクッパーイメージングで陽性に造影され、その結果、クッパー細胞が存在しない腫瘍部はクッパーイメージングで陰性に造影された。クッパーイメージングの造影機作が、クッパー細胞によるマイクロバブルの貪食に起因することを、ラットおよびウサギの肝臓の電子顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡観察により検証した。以上から、血管イメージングは、肝腫瘍性病変の血管・灌流を造影することで病変の鑑別診断能向上が、またクッパーイメージングはクッパー細胞を持たない悪性腫瘍の検出能向上が期待された。本邦での肝腫瘍性病変を有する患者を対象とした単一用量多施設試験では、肝腫瘍性病変の鑑別診断の正診率および病変検出能において、本剤による造影超音波の方が非造影超音波検査 (単純超音波) より優れることが検証された。また、副次的評価では、造影 CT 検査と比較して、正診率、病変検

① ソナゾイドの懸濁液の光学顕微鏡像

② PFBマイクロバブルの模式図

図1 ソナゾイド懸濁後の PFB マイクロバブル

製剤は凍結乾燥注で、添付の注射用水 2 mL で用時調製すると、リン脂質 (水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウム) で包まれた PFB (C₄F₁₀) ガスのマイクロバブルからなる懸濁液が得られる。懸濁液は 1 mL あたり 8 μL の PFB マイクロバブルを含む。投与量 (静脈内) は体重 1 kg あたり 0.015 mL。

キーワード：ペルフルブタン, ソナゾイド, 超音波造影剤, マイクロバブル, 肝腫瘍

¹⁾ 第一三共株式会社 研究開発本部 生物医学第四研究所 (〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1-16-13)

²⁾ 第一三共株式会社 研究開発本部 開発第一部 (〒140-0005 東京都品川区広町 1-2-58)

e-mail: matsumura.manabu.y2@daichisankyo.co.jp 原稿受領日：2007 年 7 月 25 日, 依頼原稿

Title: Basic and clinical profile of perflubutane (Sonazoid powder for injection). Author: Manabu Matsumura, Hiroshi Sugihara

出能は同等以上であるという結果が得られた。肝癌のラジオ波焼灼療法 (Radio Frequency Ablation, RFA) の治療効果判定では、造影 CT 検査による評価との一致性が高く、RFA による治療効果判定に本剤の造影超音波が有用であることが示唆された。以上の基礎的検討および臨床試験成績より、ソナゾイド造影超音波は、肝腫瘍性病変の診断選択肢の一つとして加わるだけでなく、治療効果判定や疾患マネジメントにも貢献すると考えられる。

1. はじめに

腫瘍性病変における画像診断の目的は、存在診断(病変の検出)および質的診断(悪性・良性の鑑別)に大別され、両者とも治療方針の決定に重要な役割を担う。画像診断には、X線/CT検査、MRI検査および超音波検査、また放射性医薬品を用いた核医学検査等があり、目的に応じて使い分けられる。前者3つのモダリティは、造影剤を用いない非造影(単純)検査に加え、それぞれのモダリティの原理に合致した造影剤を使用する造影検査により、病変のコントラストが増強され、存在・鑑別診断能が向上する。超音波検査用の造影剤は、マイクロバブルが超音波を効率的に反射する性質を利用しているが(1)、第一世代の空気のマイクロバブル製剤(2)は造影効果が診断機の性能に強く依存し、また造影効果の持続性も短いことから、X線/CTやMRI検査ほど造影手法は普及していない。持続性の短さは、体内での安定性が低く、診断で照射する超音波で容易に破壊されることに起因するため、より体内安定性、対超音波耐性に優れる第二世代のマイクロバブル製剤の開発が望まれた(2)。そのような背景のもと、ノルウェーのNycomed社(現GE Healthcare)では、ペルフルブタン(PFB)ガスを水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムで安定化したPFBマイクロバブル(以下マイクロバブル)を有効成分とする超音波造影剤ソナゾイド®注射用(以下ソナゾイド、社内開発コードDD-723)を創製した(図1)(3)。PFBは化学的に安定で、水に対する溶解度が低いため生体内で血液中に溶解しにくく、また安定化されたマイクロバブルの平均粒子径は約2~3 μ mと小さいため、静脈内投与後、肺の毛細血管を容易に通過し、全身を循環する。マイクロバブルが血管内あるいは肝臓などの臓器内に分布すると腫瘍性病変の血管や臓器実質が造影される。

肝臓の悪性腫瘍は、肝臓内の細胞由来である原発性肝癌(肝細胞癌、その他胆管細胞癌等)と、肝外に発症した癌が肝臓に転移した転移性肝癌に大きく分けら

れる。原発性肝癌の重要な病因としてB型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染による慢性肝炎および肝硬変が明らかとなっており、病因・発症過程やハイリスクグループが明確になっている数少ない悪性腫瘍である(4)。超音波検査と肝機能検査値および腫瘍マーカー等の組み合わせにより早期診断が可能で、早期に適切な治療がなされれば予後は改善される(5)。転移性肝癌では、原発巣の生物学的特性に応じて治療方針あるいは予後が決まることが多く、病変が転移性肝癌であるか否かの鑑別や転移そのものの有無あるいは転移病巣の数を検出することは、不必要な手術を減じ、あるいは治療方針を決定するために重要である(6)。一方、良性腫瘍の中では海綿状血管腫が最も多く見られるが、正常肝、慢性肝疾患のいずれにも発生し、肝細胞腺腫や高分化型肝細胞癌と臨床的・病理学的にも類似点が多く、鑑別診断が重要である(7)。これらの診断には、スクリーニングとして単純超音波、精査・確定診断に造影CTあるいは造影MRI検査が用いられる。超音波は装置がX線/CTやMRIに比べて小型で利便性が高く、放射線や磁気遮蔽環境を必要とせず、また放射線被曝やヨード系造影剤の腎障害など造影CTの問題点を持たない。したがって、本剤の造影超音波で診断が確定できれば、肝腫瘍性病変の精査・確定診断において、造影超音波検査が新たな検査の選択肢として加わることが期待される。さらに、原発性肝癌の中でも肝細胞癌の局所治療においては、穿刺やモニターが超音波ガイド下で行われるため、造影超音波は治療病変の同定や治療効果判定にも用いられることが予想される。

本邦では、ソナゾイドは、第一製薬株式会社(現第一三共株式会社)が1998年に臨床開発に着手し、2006年10月に「超音波検査における肝腫瘍性病変の造影」を効能・効果として承認取得、2007年1月に上市された。本稿では、ソナゾイドの基礎(薬理学的特性・体内動態)および臨床試験成績についての概要を紹介したい。

2. 薬理学的特性および体内動態

1) ソナゾイド投与後の肝臓造影効果の経時的推移およびPFBの体内動態

ウサギにソナゾイド0.0125 mL/kgを静脈内投与後、肝血管と実質の造影効果の経時変化をハーモニックBモードにて投与後24時間まで調べた(8)。肝血管の輝度はソナゾイド投与後1分に最大値を示し、それ以降は低下して10分以降には視覚的にも造影効果は認められなくなった(図2)。一方、実質の輝度も投与後1

図2 肝臓造影効果の経時変化（ウサギ）
ハーモニック B モードにて、肝実質および肝血管の画像輝度を経時的に測定した（ソナゾイド投与量 0.0125 mL/kg.i.v.）。平均値±標準偏差（n = 6）。（文献 8 より引用改変）

分に最大値を示し、以降は徐々に低下した。しかし、血管の場合とは異なり、実質の輝度は経時的に緩徐に低下し、投与後 120 分まで投与前と比べて統計学的に有意に高かった。以上のように、本剤は静脈内投与直後の血管造影（血管イメージング）と投与後 5～10 分以降に認められる肝実質造影（クーパーイメージング）の 2 種の造影パターンを示した。クーパーイメージングの評価時点としては、肝血管の造影効果（血管イメージング）が消失した後、肝実質の造影効果のみが持続している時間が適していると考えられるため、投与後 10 分以降が適していると考えられた。投与後 24 時間では、肝血管、実質ともにほぼ投与前の輝度

表1 PFB の組織分布および組織中濃度（ラット）

組織	PFB 分布量 (対投与量 %)				PFB 濃度 投与後 2 分 (ng PFB/g tissue)
	5 min	20 min	3 h	24 h	
血液	3.0	0	0	0	16
脳	0.1	0	0	0	NA
脂肪	6.3	2.6	2.6	1.8	3
心臓	0.2	0	0	0	5
腎臓	1.2	0.2	0.1	0	29
肝臓	54.2	28.7	14.4	0.1	136
肺	7.4	1.2	0.7	0	117
筋肉	2.8	0	0	0	2
脾臓	2.9	1.6	1.2	0.1	157
合計	78.0	34.3	19.0	2.0	

雄性 SD ラット：ソナゾイド投与量、0.1 mL/kg（臨床用量の 7 倍）：測定、GC-MS（文献 9 より引用改変）

に戻った。
生体内のマイクロバブルを定量することは困難なことから、組織分布は内包ガスである PFB を GC-MS で測定した(9)。ラットに臨床用量の 7 倍の本剤を静注し、5 分、20 分、3 時間、24 時間に PFB の分布量を、また投与 2 分後の PFB の組織内濃度を測定した(表 1)。PFB 濃度は脾臓、肝臓、肺が高く、肝臓には、投与量の 5 割程度が分布した。また、20 分後、血液への分布は測定限界以下になったが、肝臓にはまだ 3 割程度残存していた。24 時間後の肝臓の残存率は 0.1% ほどだったことから、動物種の違いはあるものの、ウサギの肝臓造影効果は PFB の肝臓分布とよい相関があった。なお、24 時間後の組織全部をあわせた残存量は 2% 程度であった。

PFB の呼気中累積排泄率につき、ラットに臨床用

投与前

投与直後（血管イメージング）

投与 10 分後（クーパーイメージング）

図3 ウサギ移植肝腫瘍モデルでの造影効果
VX-2（ウサギ扁平上皮癌）を移植した肝臓を、フェーズインバージョン法にて撮像した（ソナゾイド投与量 0.015 mL/kg. i.v.）。（文献 10 より引用改変）

図4 ウサギ移植肝腫瘍モデルにおける腫瘍コントラストの比較

単純超音波およびソナゾイド造影超音波のクッパーイメージングの腫瘍コントラスト (ソナゾイド投与量 0.015 mL/kg, i.v.). 平均値±標準偏差 (n = 6). (文献 10 より引用改変)

量の70倍の本剤を静注し、GC-MSを用いて、呼気中に排泄されるPFB量を測定した(9). その結果、30分以内に50%以上が、そして24時間までに96%以上のPFBが呼気から排泄されたことから、本剤の排泄経路はほとんどが呼気であることが確認された。

2) 病態モデルにおける造影効果および病理組織像との対比

ウサギ扁平上皮癌 VX-2 肝移植モデルにおける本剤の肝臓造影効果を単純超音波と比較検討するとともに、病理組織像と対比した(10). 本剤(0.015 mL/kg, 臨床用量)を静脈内投与後30秒までプローブを腫瘍断面に固定して撮像した後(血管イメージング)、一旦送信を停止し、投与後10分から肝臓をスキャンした(クッパーイメージング). 各時相の超音波画像を図3に示す. 単純超音波(ファンダメンタルBモードおよびフェーズインバージョン法)および造影超音波のクッパーイメージング(フェーズインバージョン法)につき、腫瘍部および正常肝実質の輝度を解析し、その差の絶対値を腫瘍コントラストとして、腫瘍描出能の指標とした. 単純超音波の腫瘍コントラストに有意な差は認められなかったのに対し、造影超音波の腫瘍コントラストは、単純超音波と比べて統計学的に有意に高かった(図4). 血管イメージングで造影された部分は血管分布領域であること、クッパーイメージングで造影された部分はクッパー細胞分布領域であることが病理組織検索により確認された. 病理像からクッパーイメージングで造影されなかった(陰性造影)部分はクッパー細胞が認められなかった腫瘍部であることも確認され、血管イメージングにより腫瘍の血流情

報、クッパーイメージング(投与後5～10分以降)により存在情報が得られることが示された。

3) 分離クッパー細胞によるマイクロバブル取り込み観察

ラット分離クッパー細胞によるマイクロバブルの取り込みを確認した(11). コラゲナーゼ灌流法にて得た初代培養クッパー細胞の細胞質を蛍光色素で染色し、ソナゾイドを培養液に添加して、37°Cにて30分間培養した. 共焦点レーザー顕微鏡観察で、マイクロバブルは反射光として捉えられ、クッパー細胞では反射光の存在する箇所と一致して細胞質の染色が欠損した(図5). 本剤はクッパー細胞に取り込まれ、マイクロバブルの形態を保って存在できることが示された。

4) 肝臓におけるマイクロバブル取り込み観察

生体顕微鏡により、ラット肝微小循環におけるマイクロバブルの挙動をリアルタイムに観察した(11). 予め蛍光リボソームでクッパー細胞を標識したラットの肝臓を露出し、生体顕微鏡観察下、本剤0.015, 0.15あるいは1.5 mL/kgを静脈内投与した. 類洞内を流れるマイクロバブル、あるいは標識したクッパー細胞と同一部位に存在するマイクロバブルが観察された(図6). また、マイクロバブルの凝集、成長あるいは塞栓は見られず、したがって、このような原因で特異的造影効果を生じるという可能性はきわめて低いことが示された。

次に、共焦点レーザー顕微鏡により、ラット肝臓でのマイクロバブルの取り込みとその割合を検討した(11). 予めクッパー細胞は蛍光標識リボソームで生体染色した. 生理食塩液(コントロール)、本剤0.015, 0.15あるいは1.5 mL/kgを静脈内投与し、9分後に蛍光デキストランを静脈内投与して血漿を標識し、その1分後に肝臓を摘出した. ソナゾイド投与群のラット肝臓では、蛍光リボソームで生体染色されたクッパー細胞の中に、マイクロバブル由来の反射光が観察された(図7). マイクロバブルを取り込んだクッパー細胞の割合は、投与量の増加に伴い統計学的に有意に増加し、本剤は用量依存的に肝クッパー細胞に取り込まれることが確認できた. ラットやヒトでは、臨床用量(0.015 mL/kg)で強くかつ均一な実質特異的造影効果が見られているが、同用量で取り込みの割合は1%程度と低かった. これは、本剤の投与量、PFBの組織分布量(ラット)および肝臓中のクッパー細胞数(ラット)(12)から求めた推定量0.6～0.9%とよく一致した。

以上、クッパーイメージングの造影機作がクッパー細胞によるマイクロバブルの貪食に起因することを確

微分干渉像（透過像）

共焦点像

図5 ラット分離クッパー細胞によるPFBマイクロバブルの取り込み（共焦点顕微鏡観察）

共焦点像において、緑色はPFBマイクロバブル（反射光）、赤色は細胞質（CellTracker Orange®）。（文献11より引用改変）

図6 ラット肝臓微小循環内のPFBマイクロバブルの挙動（生体顕微鏡観察）

ソナゾイド投与前（A）、類洞内を流れるマイクロバブルが類洞壁に序々に取り込まれ（B→C）、30分後にも存在していた（D）。このマイクロバブルは蛍光標識したクッパー細胞と同位置にであった（E）。A-Fの図説（F）H：肝細胞、S：類洞。（ソナゾイド投与量 1.5 mL/kg, i.v.）。（文献11より引用改変）

図7 ラット肝臓内のPFBマイクロバブル局在化（共焦点顕微鏡観察）

緑：マイクロバブル（矢印、反射光）、赤：クッパー細胞（蛍光標識リボソーム）、青：類洞（蛍光デキストラン）（ソナゾイド投与量 1.5 mL/kg, i.v.）。（文献11より引用改変）

表2 血管イメージングにおける造影超音波検査と単純超音波検査の比較
—最終診断名に対する正診率比較 (FAS 解析) —

最終診断名との一致性 (正診率) [例数 (%)]		単純超音波検査			McNemar 検定
		一 致	不一致	合 計	
造影超音波検査	一 致	122 (64.2)	47 (24.7)	169 (88.9)	$P < 0.001$
	不一致	8 (4.2)	13 (6.8)	21 (11.1)	
	合 計	130 (68.4)	60 (31.6)	190 (100.0)	

正診率の差	95% 信頼区間
20.5%	[13.5, 27.6]

(文献 13 より引用改変)

表3 クーパーイメージングにおける造影超音波検査 (造影前+造影後) と単純超音波検査の比較
—確定病変数に対する病変数のスコア (FAS 解析) —

エントリー時の 確定病変数との 比較 [例数 (%)]	スコア※1	単純超音波検査				Wilcoxon の 符号付 順位検定
		0	1	2	合計	
造影超音波検査 (前+後)※2	0	23 (12.0)	6 (3.1)	0 (0.0)	29 (15.2)	$P < 0.001$
	1	15 (7.9)	78 (40.8)	8 (4.2)	101 (52.9)	
	2	18 (9.4)	26 (13.6)	17 (8.9)	61 (31.9)	
	合計	56 (29.3)	110 (57.6)	25 (13.1)	191 (100.0)	

※1 下記項目に従って各症例をスコア化した
スコア 0：症例エントリー時の確定病変数>超音波検査によって検出された病変数
スコア 1：症例エントリー時の確定病変数=超音波検査によって検出された病変数
スコア 2：症例エントリー時の確定病変数<超音波検査によって検出された病変数
※2 造影前超音波検査と造影後超音波検査で検出された肝腫瘍性病変数を併せた病変数
(文献 13 より引用改変)

認した。

3. 臨床試験成績

国内で実施された第 III 相臨床試験および治療効果判定試験の成績から本剤の有効性について、併せて全試験を通しての臨床的安全性について紹介する。

1) 第 III 相臨床試験

肝腫瘍性病変を有する患者を対象に、血管イメージングでの鑑別診断およびクーパーイメージングでの存在診断についての有効性を検証するとともに安全性を確認した(13)。

血管イメージングでは、診断が確定した肝腫瘍性病変を有する患者 190 例を対象に、本剤による造影超音波(0.015 mL/kg、静脈内投与)、単純超音波より得られた画像をそれぞれ盲検下無作為割付し、ブラインド

リーダーが判定した。最終診断名と評価が一致した割合 (正診率) を造影超音波と単純超音波で比較したところ、造影超音波による正診率は 88.9%(169/190 例)、単純超音波による正診率は 68.4%(130/190 例) であり、本剤による造影超音波では有意な正診率の向上が確認された (McNemar 検定、 $P < 0.001$) (表 2)。最終診断名別の鑑別診断では、いずれの腫瘍性病変に対しても、本剤による造影超音波による正診率は単純超音波より上回っていた。さらに最終診断名を悪性腫瘍 (肝細胞癌、転移性肝癌およびその他の悪性腫瘍) と良性腫瘍 (海綿状血管腫およびその他の良性腫瘍) に二分した場合、本剤による造影超音波は単純超音波に比し、悪性腫瘍を「悪性腫瘍」、良性腫瘍を「良性腫瘍」と正しく診断する割合が高値を示した。クーパーイメージングでは、診断が確定した肝腫瘍性病変を有する患

表4 RFAの治療効果判定に対する造影超音波の造影CT評価との一致性
— Perfusion および Safety Margin に関する感度・特異度・一致率の比較 —

		ブラインドリーダー		
		#1	#2	#3
Perfusion	感 度	92.6	95.8	92.6
	特異度	100.0	100.0	100.0
	一致率	93.3	96.3	93.1
Safety Margin	感 度	90.5	87.5	94.1
	特異度	100.0	100.0	91.7
	一致率	93.3	92.6	93.1

感 度：造影CTで「Perfusion なし」あるいは「Safety Margin 確保」を造影超音波がそれぞれ「Perfusion なし」あるいは「Safety Margin 確保」と診断した割合
 特異度：造影CTで「Perfusion あり」あるいは「Safety Margin 不確保」を造影超音波がそれぞれ「Perfusion あり」あるいは「Safety Margin 不確保」と診断した割合
 一致率：造影CTの診断結果を基準に、造影超音波の診断結果が一致した割合
 (文献14より引用改変)

者191例を対象に、血管イメージングと同様に盲検下無作為割付した画像をブラインドリーダーが判定した。単純超音波および造影超音波で検出された病変数を確定病変数に対してスコア化し比較したところ、単純超音波に比べ造影超音波のスコアが増加した割合は30.9%（スコア0→1：7.9%，スコア1→2：13.6%，スコア0→2：9.4%），単純超音波に比べ造影超音波のスコアが減少した割合は7.3%（スコア1→0：3.1%，スコア2→1：4.2%，スコア2→0：0.0%）であり、造影超音波では有意な病変検出能の向上が確認された（Wilcoxonの符号付順位検定， $P < 0.001$ ）（表3）。

また、血管・クーパーイメージングの両評価において、副次的評価項目として、造影超音波と造影CTより得られた画像を上記と同様にブラインドリーダーが判定したところ、造影CTに対しても本剤による造影超音波検査による正診率、病変検出能は同等以上であるという結果が得られた。さらに、本剤による造影超音波検査により、治療方針の変更に至った被験者が6.8%（13/192例）に認められた。

2) 治療効果判定試験

肝細胞癌に対し、局所治療として実施されているRFAの治療効果判定を本剤の造影超音波にて行い、現在の標準手法である造影CTの治療効果判定と比較し、本剤の有用性と安全性を検討した(14)。RFA治療後に腫瘍は凝固壊死するので、造影剤による腫瘍濃染が消失、すなわち「perfusion なし」と判定された場合、治療は十分と評価される。また、RFAにより熱凝固された範囲が、元の腫瘍より全周的に大きいと治療部からの再発はないので、検査によって「safety

margin（安全域）確保」と判定された場合、治療は十分と評価される。

有効性解析対象となった35例に対し、ブラインドリーダーによって評価された本剤の造影超音波（0.015 mL/kg，静脈内投与），および治験責任医師または分担医師によって評価された造影CTのperfusion，safety marginの判定の一致率を算出した。その結果、本剤の造影超音波は，perfusion，safety marginのいずれにおいても、現在の標準である造影CT検査による評価との一致性が高く，RFAによる治療効果判定に本剤の造影超音波が有用であることが示唆された（表4）。

3) 安全性

国内における臨床試験で、総症例397例中報告された副作用は25例（6.3%）であった（投与後3日間観察）（15）。主な副作用は、下痢1.0%（4件）、頭痛1.0%（4件）、蛋白尿0.8%（3件）、好中球減少0.5%（2件）、発疹0.5%（2件）、口渇0.5%（2件）、注射部疼痛0.5%（2件）であった。副作用はいずれも軽度であった。

4. おわりに

ソナゾイドの造影超音波では、血管イメージングによる肝腫瘍性病変の鑑別診断およびクーパーイメージングによる病変検出が用いられ、鑑別診断の正診率および病変検出能とも従来の単純超音波と比べ優れることが検証された。また、造影CTに対しても同等以上であるという結果が得られ、肝腫瘍性病変の精査・確定診断において、本剤の造影超音波が新たな選択肢になりうると考えられた。また、肝細胞癌の局所療法に

おいては，治療針の穿刺や治療のモニタリングが超音波ガイド下で行われるが，肝癌の RFA の治療効果判定では，造影 CT による評価との一致性が高く，本剤の造影超音波が有用であることが示唆された．今後，本剤による造影超音波検査法は，治療病変の検出・同定や局所治療効果判定，さらには疾患マネージメントへの貢献が期待される．

文献および社内資料

1) Gramiak R, et al. Radiology. 1979;133:669-675.

- 2) 森安史典 . 日本臨床 . 1998;56:848-853.
- 3) Sontum PC, et al. Invest Radiol. 1999;34:268-275.
- 4) 清澤研道 . 社団法人日本肝臓学会編 . 肝がん白書 . 1999. p. 5-9.
- 5) 清澤研道 . 社団法人日本肝臓学会編 . 肝がん白書 . 1999. p. 54-7.
- 6) 奥野清隆 , 他 . 臨床腫瘍学 . 3rd ed. 2003. p. 1058-69.
- 7) 金子弘真 , 他 . 医学のあゆみ . 1999; 別冊 (6):478-481.
- 8) Watanabe R, et al. Biol Pharm Bull. 2003;26:1272-1277.
- 9) Toft KG, et al. Ultrasound Med Biol. 2006;32:107-114.
- 10) Watanabe R, et al. Biol Pharm Bull. 2005;28:972-977.
- 11) Watanabe R, et al. Invest Radiol. 2007;42:643-651.
- 12) Wake K, et al. Int Rev Cytol. 1989;118:173-229.
- 13) Moriyasu F. Hepatology. 2004;40 Suppl 1:707A.
- 14) Moriyasu F. Hepatology. 2005;42 Suppl 1:238A.
- 15) 申請資料概要 . 新薬の承認に関する情報 平成 18 年 10 月承認分 (部会審議品目). 医薬品総合機構