《原　著》

メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンテクネチウム (^{99m}Tc) (^{99m}Tc-MAG3) の第 I 相臨床試験

石井　勝己*　　石橋　　晃**　　鳥塚　莞爾***

要旨　腎動態イメージングおよびレノグラフィによる腎動態機能診断薬として開発された．メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンテクネチウム (^{99m}Tc) (^{99m}Tc-MAG3) の安全性と体内薬物動態を評価するため，健常人ボランティア 3 名を対象に，第 I 相臨床試験を実施した．本剤の投与による自他覚症状の発現，身体所見，臨床検査値の変動は認められず，本剤は安全性の高い薬剤であると考えられた．本剤は投与後速やかに腎臓へ移行し，直ちに尿中へ排泄された．本剤投与直後より腎動態イメージングを施行し，良好な腎動態イメージおよびレノグラムを得た．レノグラムのピークタイムは投与後およそ 3 分，ピークカウントに対する投与 20 分後の腎残存カウントの割合は 19.3% であった．投与後 30 分までに投与量の 77.1±3.5%，3 時間までに 94.1±2.7% が尿中に排泄された．MIRD 法により算出した本剤による体内吸収線量は，最も高い膀胱においても 5.78 mGy/200 MBq であり，核医学検査として十分許容範囲内であった．したがって，本剤は腎動態機能診断薬として有望な放射性医薬品であると考えられた．

(核医学 **30**: 181–188, 1993)

I. はじめに

腎動態機能検査用の放射性医薬品としては，現在，腎の糸球体濾過により尿中に排泄される糸球体濾過率測定用薬剤である ^{99m}Tc 標識ジエチレントリアミン五酢酸 (^{99m}Tc-DTPA) および主に腎尿細管から排泄され，有効腎血漿流量の測定に用いることができる ^{131}I あるいは ^{123}I 標識ヨウ化馬尿酸ナトリウム (^{131}I-, ^{123}I-OIH) が広く臨床に使用されている[1~3]．しかしながら，^{131}I-OIH は放射性核種の物理的特性がイメージングには不適当なため良質な画像が得られず，患者の被曝も大きい等の欠点を有している．これらの欠点を補うべく開発された ^{123}I-OIH は，^{123}I 製剤であるため供給に制限があり，緊急時の使用には適さないのが現状である．したがって，イメージの画質，患者の被曝等の点で優れた放射物理的特性を有し，病院内で用時調製が可能な ^{99m}Tc 標識の腎血漿流量測定用薬剤の開発が望まれていた．

1985 年に米国・ユタ大学の Fritzberg らは ^{99m}Tc と安定な錯体を形成するトリアミドモノチオール (N_3S) 化合物であるメルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン (MAG3) を合成し，^{99m}Tc を標識した MAG3 の体内薬物動態が ^{131}I-OIH に非常によく一致することを確認した[4]．メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンテクネチウム (^{99m}Tc) (^{99m}Tc-MAG3) は，すでに欧米では臨床に供され，^{131}I-OIH に替わり得ることが示されつつある[5~7]．そこで，本邦においても ^{99m}Tc-MAG3 の第 I 相臨床試験を平成 3 年 2 月に本院にて実施し，安全性および体内薬物動態を検討するとともに推定体内吸収線量を算出し，同時に腎動態機能診断薬としての可能性を検討したので報告する．

* 北里大学病院放射線科
** 同　泌尿器科
*** 福井医科大学
受付：4 年 10 月 13 日
最終稿受付：4 年 12 月 3 日
別刷請求先：神奈川県相模原市北里 1–15–1　(〒 228)
北里大学病院放射線科
石　井　勝　己

Presented by Medical*Online

II. 対象および方法

1. 対　象

事前検査(診察，血液検査，尿検査)により異常所見が認められなかった健常人男性ボランティア3名を対象とした．本試験開始に際しては，その目的，内容等を事前に十分説明し，自由意志による試験参加への同意を文書により得た．

対象者の年齢は21，23，24歳(平均22.7±1.5歳)，平均体重は59.7±4.0 kgであった．

2. 調査薬剤

調査薬剤は，ベンゾイルメルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン0.1 mgを^{99m}Tcの被標識体として凍結乾燥製剤化した用時調製用のコールドキットである(治験薬コード：D-9402，株式会社　第一ラジオアイソトープ研究所製)．

3. 標識方法

日局「過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)注射液」2～3 mlをキットバイアルに加えた後，直ちにバイアルを加熱器に入れ，100°Cで10分間加熱した．加熱終了後，バイアルを加熱器より取り出し室温に戻るまで放置(約20分間)し，メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンテクネチウム(^{99m}Tc)(^{99m}Tc-MAG3：以下，本剤)を得た．

なお，対象一人あたり調査薬剤1キットを使用した．

4. 投与方法および投与量

被験者は検査直前の食事を抜き，投与30分前に250 mlの水を摂取させた．投与方法は，あらかじめ被験者を仰臥位にし，検出器を腎臓および膀胱が入るように背面よりあて，肘静脈内に本剤をボーラス投与した．本剤の投与量は214±5 MBqであった．さらに投与1時間後，2時間後におのおの250 mlの水を摂取させ，投与後3時間までは絶食とした．被験者には本剤の投与前後24時間，激しい運動を控えさせた．

5. 試験方法

本試験の調査項目および調査スケジュールをTable 1に示す．

1) 安全性

本剤の投与前後における自他覚症状，身体所見，臨床検査値を調査し，総合的に安全性を評価した．

身体所見は，体温，血圧，心拍数および呼吸数を，臨床検査は，i) 一般血液検査として，白血球数，白血球分画，赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値および血小板数を，ii) 血液生化学検査として，Na，K，Cl，Ca，総蛋白，総コレステロール，GOT，GPT，LDH，ALP，γ-GTP，総ビリルビン，BUN，クレアチニンおよび尿酸を，iii) 尿検査としてNa，K，Cl，Ca，蛋白，糖，ケトン体，尿酸，比重，沈渣(円柱，赤血球，白血球)，ウロビリノーゲンおよびpHを測定した．

2) 体内薬物動態

血中放射能の推移は，本剤投与後の所定の時間

Table 1 Study schedule and items

Study items	Pre-inj.	Inj. ↓	Time after injection 5 min	30 min	1 hr	3 hr	24 hr	24～48 hr
Vital sign	○		○	○	○	○	○	
Blood examination	○							○
Urine examination	○							○
Blood sampling		←———	———	○*	———	———	———→	
Urine sampling		——→		○	——→	○		
Renal imaging		←———	○	———→				
Bladder imaging				○ | ○		○ | ○		
Whole body imaging				○		○		

* 0.5, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30 min, 1, 2, 3, 24 hr postinjection

Presented by Medical*Online

ごとに EDTA 採血して得られた血液 1 m/ 当たりの放射能をウエル型シンチレーションカウンターで測定し，投与放射能に対する血中放射能 (%Dose/l) として求めた．

尿中排泄は，本剤投与後 30 分および 180 分に排尿させ，尿量を測定後，50 m/ 当たりの放射能をウエル型電離箱(キューリーメータ)にて測定し，投与放射能に対する累積排泄量 (%Dose) として求めた．

さらに，低エネルギー汎用平行多孔型コリメータを装着した大視野ガンマカメラ (島津社製 SNC-510R-20 型) による腎動態イメージング，膀胱イメージングおよび全身イメージングを施行し，本剤の体内動態を観察した．

腎動態イメージングは，あらかじめ仰臥位にした被験者の背面より腎臓および膀胱が入るように検出器をあて，エネルギー幅 140 KeV±10%，マトリックスサイズ 256×256 にて投与直後より 1 分までは 1 フレーム/5 秒，計 12 フレーム，1 分から 30 分までは 1 フレーム/1 分，計 29 フレームによるダイナミックイメージング (データ収集) を施行し，経時的な腎動態イメージを得た．さらに，収集したデータから左右腎に関心領域 (ROI) を設定し，時間—放射能曲線(レノグラム)を求め，以下の項目につき検討した．

腎動態イメージの質 (良，可，不可)，レノグラムのピークタイム (秒)，ピークカウント (カウント/60 秒/MBq), $T_{1/2}$ (秒)，投与 20 分後の残存放射能 (カウント/60 秒/MBq)，分腎機能値 (投与後 1～3 分における左右腎おのおのの累積放射能の分配比率)

膀胱イメージングは，エネルギー幅 140 KeV± 10%，マトリックスサイズ 1024×1024，プリセットタイム 2 分にて投与後 30 分および 180 分に行った．方法は前面からの膀胱撮像を行った後排尿させ，さらに前面および後面からの膀胱撮像を行い，得られた排尿前後の前面像より膀胱残存放射能の投与量に対する割合を求め，全身イメージに基づく体内分布定量化のスタンダードとした．

全身イメージングは，エネルギー幅 140 KeV± 10%，マトリックスサイズ 1024×256，スキャンスピード 20 cm/分にて，本剤投与後 30 分および 180 分の排尿後の膀胱イメージング終了直後からそれぞれ施行した．さらに，取り込みの見られる臓器に ROI を設定し，各 ROI に分布した放射能の投与量に対する割合 (%Dose) を排尿後の膀胱イメージに基づき算出した．

3) 体内吸収線量の算出

体内分布の経時的変化に関する定量的データをもとに，MIRD 法[8~11] により推定体内吸収線量を算出した．

III. 結　果

1. 放射化学的純度

Waters 社 Sep-Pak C18 を用いたカラムクロマトグラフィ法により求めた本剤の放射化学的純度は 98.9±0.7% であった．

2. 安 全 性

1) 自他覚症状

全例とも本剤に起因すると思われる自他覚症状の発現を認めなかった．

2) 身体所見

全例とも本剤に起因すると思われる身体所見の

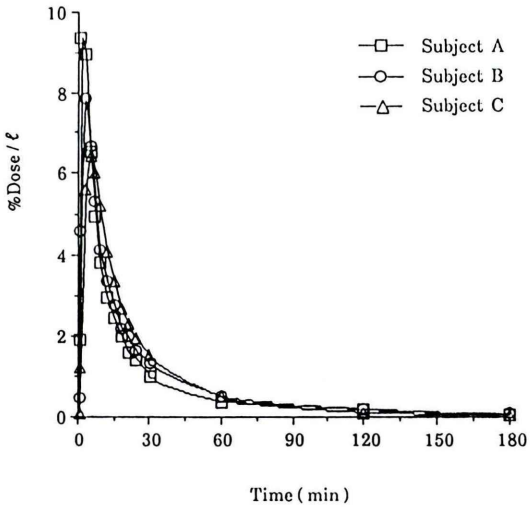

Fig. 1 Blood clearance of ^{99m}Tc-MAG3.

Presented by Medical*Online

異常変動を認めなかった.

3) 臨床検査値

本剤投与前後における臨床検査値はいずれも標準変動の範囲内にあり，本剤に起因すると思われる臨床検査値の異常変動を認めなかった.

3. 体内薬物動態

1) 血中放射能の推移

血中放射能の経時的変化を Fig. 1 に示す. 血中放射能は，投与3分後に最大値 7.97±1.37% Dose/*l* を示し，10分から20分後までに急激に減少した. 投与後1時間では 0.46±0.09%Dose/*l*，投与後3時間では 0.06±0.02%Dose/*l* に減少し，迅速な血中消失が確認された. 血中消失を非線形2-コンパートメントモデル法により解析した結果，1st コンパートメントおよび 2nd コンパートメントの半減期はおのおの 5.90±1.41 分および 30.4±1.85 分であった.

2) 尿中排泄率

投与後30分までに投与量の 77.1±3.5%，3時間までに投与量の 94.1±2.7% が速やかに尿中へ排泄された.

3) 腎動態イメージング

腎動態イメージの画質は，Fig. 2 に血流相イメージ，Fig. 3 に機能・排泄相イメージとして示したような良質な画像が全例得られた.

レノグラムのピークタイムは，右腎で 200±35 秒，左腎で 180±0 秒，$T_{1/2}$ は右腎で 303±73 秒，左腎で 293±72 秒，投与20分後の腎残存放射能はピークカウントに対して右腎で 19.0%，左腎で 20.5% であり全例において腎臓からの迅速な排泄を認めた. 分腎機能値は右腎 48.4±0.2%，左腎 51.6±0.2% と求められた. Fig. 4 にレノグラムを示す.

4) 全身イメージング

投与30分後および180分後からの前面および後面の全身イメージを Fig. 5 に示す. 腎および膀胱以外での本剤の集積部位は，投与30分後で肝臓および胆嚢，180分後では肝臓，胆嚢および小腸であり，その他の部位には集積を認めなかった. 腎および膀胱以外での投与量に対する集積率を Table 2 に示す. これらの部位で最も集積率の高かった肝臓においても，投与後30分で 2.17±

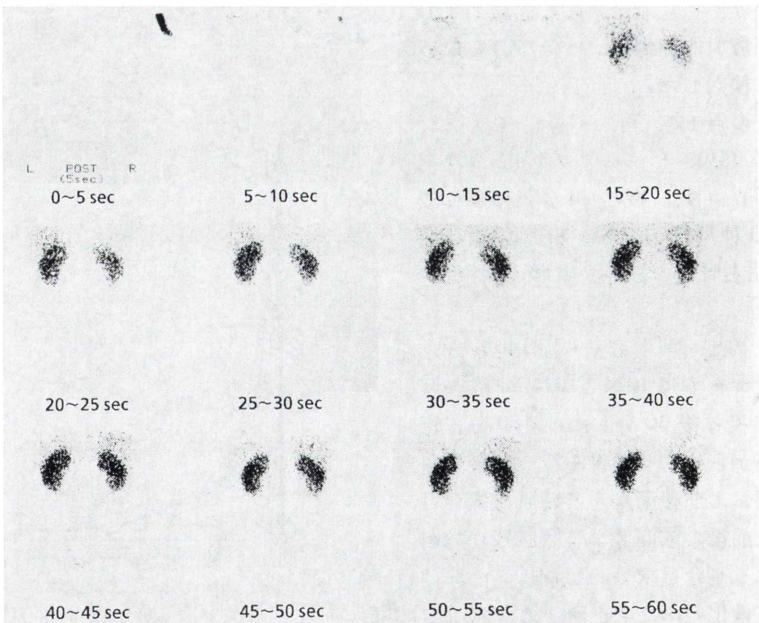

Fig. 2 Blood perfusion phase image with ^{99m}Tc-MAG3.

Presented by Medical*Online

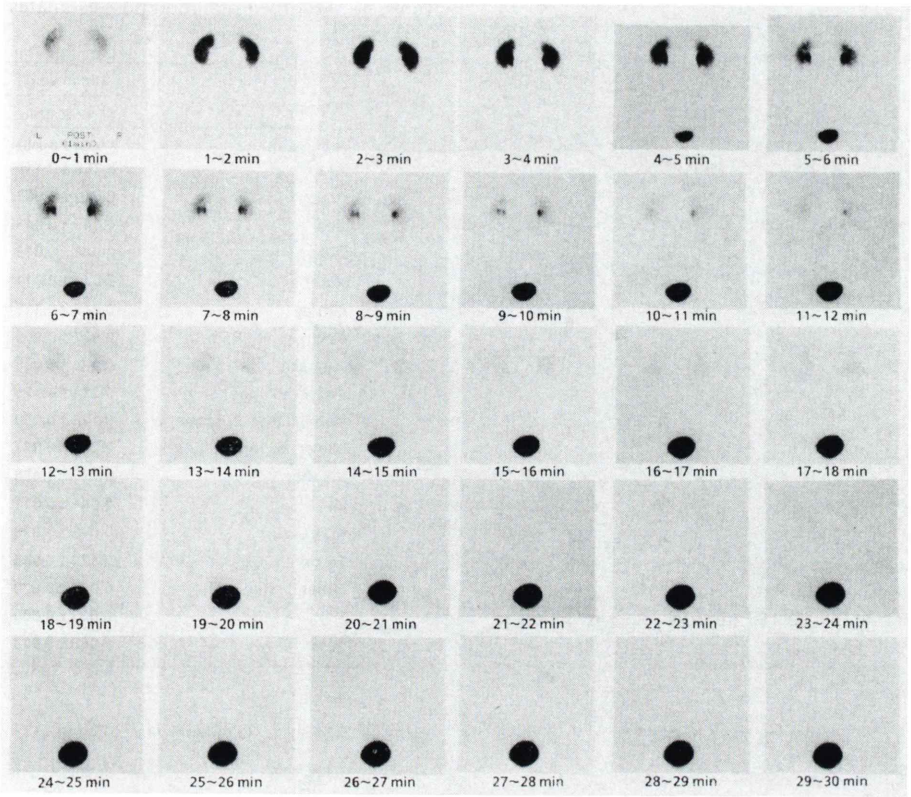

Fig. 3 Function and drainage phase image with ^{99m}Tc-MAG3.

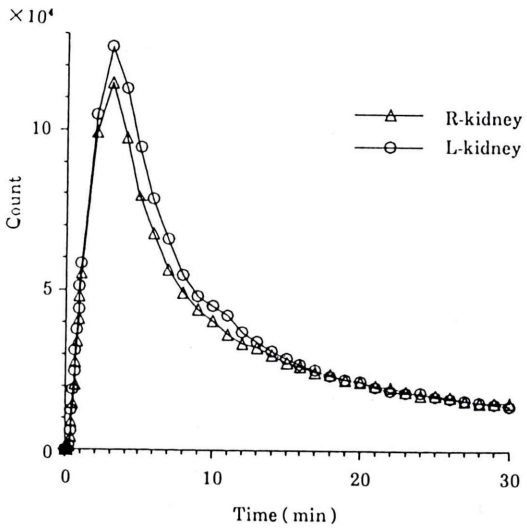

Fig. 4 Renogram curves with ^{99m}Tc-MAG3.

Table 2 ^{99m}Tc-MAG3 human biodistribution (%dose)

Organ	Subject	30min	180min
Liver	A	1.73	0.12
	B	2.36	0.20
	C	2.43	0.18
	Mean ± S.D.	2.17 ± 0.39	0.16 ± 0.04
Gall bladder	A	0.20	0.26
	B	0.00	0.24
	C	0.22	0.19
	Mean ± S.D.	0.14 ± 0.12	0.23 ± 0.04
Small intestine	A	0	0.28
	B	0	1.10
	C	0	0.35
	Mean ± S.D.	0	0.58 ± 0.46

Presented by Medical*Online

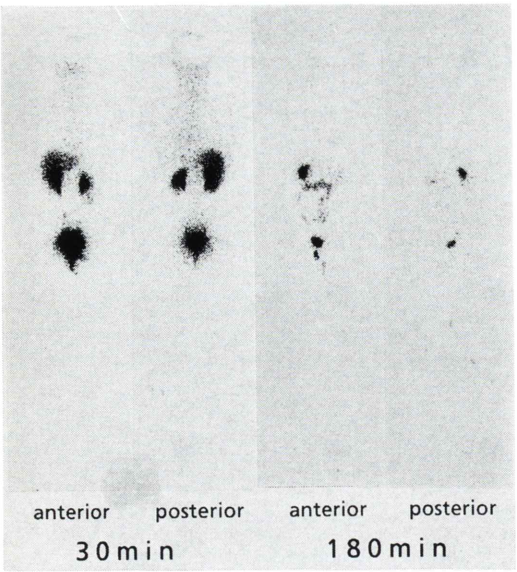

Fig. 5 Whole-body anterior and posterior images at 30 minutes and 180 minutes after injection of ^{99m}Tc-MAG3.

Table 3 Absorbed radiation dose estimates for ^{99m}Tc-MAG3

Organ	30min void mGy / 200MBq
Thyroid gland	0.0006 ± 0.0002
Heart	0.369 ± 0.115
Lungs	0.010 ± 0.003
Liver	0.146 ± 0.043
Spleen	0.048 ± 0.013
Adrenal	0.044 ± 0.011
Kidney	0.446 ± 0.118
Pancreas	0.027 ± 0.009
Stomach	0.028 ± 0.008
Small intestine	0.234 ± 0.125
Upper large intestine	0.128 ± 0.050
Lower large intestine	0.280 ± 0.077
Bladder	5.779 ± 1.498
Bone	0.041 ± 0.011
Marrow	0.099 ± 0.028
Testis	0.170 ± 0.045
Other tissue	0.073 ± 0.020
Skin	0.023 ± 0.006
Total body	0.083 ± 0.023

0.39%Doseであり，本剤の腎・尿路系への高い選択性が確認できた．

5) 体内吸収線量

体内分布の結果をもとに，体内吸収線量をMIRD法[8~11]により算出した結果をTable 3に示す．推定体内吸収線量は最も多い膀胱で5.78 mGy/200 MBqであり，次いで腎臓の0.446 mGy/200 MBqであった．精巣は0.170 mGy/200 MBqであった．いずれも核医学検査として十分許容できる値であった．

IV. 考 察

本剤は最近，欧米において臨床使用が可能となり，その優れた特性が報告されるようになった．すなわち，^{99m}Tc標識製剤の特徴である低吸収線量・高画質に加え，腎へ直ちに移行し，尿細管分泌により速やかに尿中へ排泄されるため，腎血漿流量の評価が可能であり，また，副作用は認められず，安全性の高い薬剤であると考えられる[12~15]．

本試験は，日本人を対象とした本剤の安全性の確認および体内薬物動態の検討を目的とし，第I相臨床試験として実施された．

安全性については，全例，本剤投与に基づく自他覚症状の発現，身体所見，臨床検査値の変動を認めず，本剤は安全性の高い薬剤であると考えられた．本剤は投与後，直ちに腎臓へ移行し，速やかに尿中へ排泄された．投与後30分までに投与量の77%，3時間までに投与量の94%が腎—尿路系より排泄され，肝—胆道系からの排泄はごくわずかであった．腎臓への集積は投与3分後に最大値を示し，その後は速やかに尿中へ排泄された．投与20分後の腎残存放射能はピーク放射能の19.8%と低値であった．これらの値は，有効腎血漿流量測定用薬剤として広く臨床に使用されている^{131}I-OIHによる値とよく一致した[4]．さらに，本剤による血流相，機能相，排泄相イメージは鮮明であり，腎機能をよく反映したレノグラムが得られ，臨床的有用性が期待できた．これらの結果はTaylorらの報告とも一致している[4]．

本剤は腎血流に比例して腎臓に取り込まれ，主に皮質部ネフロンの近位曲尿細管を取り巻く毛細血管より能動的に尿細管細胞へ摂取され，原尿中

Presented by Medical*Online

に分泌される．糸球体からの濾過は投与量の 5% 以下と推定されている[16]．OIH と比較すると，血漿蛋白との結合率が高いため血漿クリアランスがやや低い傾向があるが，赤血球への取り込みがきわめて少ないため分布容積が小さく，したがって，腎からの排泄動態は OIH と非常によく一致し，OIH に替わり得る腎血漿流量の検査法として期待されている[17]．今回の健常人を対象とした第 I 相臨床試験において，本剤の安全性が確認され，さらに，腎動態機能診断薬としての特性が示されたことより，今後，腎—尿路系疾患患者を対象とした臨床試験を進めることで本剤の有用性が明らかになるものと思われる．

V. 結　語

健常人男性ボランティア 3 名を対象に本剤を投与し，安全性，体内薬物動態および体内吸収線量を検討し，以下の結論を得た．

1. 本剤に起因すると思われる自他覚症状の発現，身体所見，臨床検査値の変動を認めず，安全性の高い薬剤であると考えられた．

2. 本剤は投与後直ちに腎臓へ移行し，腎臓への集積は投与 3 分後に最大値を示し，速やかに尿中へ排泄された．投与後 3 時間までに投与量の 94% が腎—尿路系より排泄され，肝—胆道系からの排泄はごくわずかであった．

3. 本剤により良質な血流相，機能相，排泄相イメージおよびレノグラムが得られ，臨床的有用性が期待できた．

4. 本剤の健常人における体内吸収線量は，一般的な核医学検査として十分許容範囲内であった．

文　献

1) Barbour GL, Crumb CK, Boyd CM, Reeves RD, Rastogi SP, Patterson RM: Comparison of inulin, iothalamate, and ^{99m}Tc-DTPA for measurement of glomerular filtration rate. J Nucl Med **17**: 317–320, 1976
2) Stadalnik RC, Vogel JM, Jansholt A-L, Krohn KA, Matolo NM, Lagunas-Solar MC, et al: Renal Clearance and Extraction Parameters of ortho-iodohippurate (I-123) Compared with OIH (I-131) and PAH. J Nucl Med **27**: 178–183, 1986
3) Eshima D, Fritzberg AR, Taylor A Jr: ^{99m}Tc Renal Tubular Function Agents: Current Status. Semi Nucl Med **XX** (1): 28–40, 1990
4) Taylor A Jr, Eshima D, Fritzberg AR, Christian PE, Kasina S: Comparison of Iodine-131 OIH and Technetium-99m MAG_3 renal Imaging in Volunteers. J Nucl Med **27**: 795–803, 1986
5) Schaap GH, Alferink Th R, Jong RB Jr, Oe PL, Roos JC, Donker AJM: ^{99m}Tc-MAG3: Dynamic studies in patients with renal disease. Eur J Nucl Med **14**: 28–31, 1988
6) Jafri RA, Britton KE, Nimmon CC, Solanki K, Al-Nahhas A, Bomanji J, et al: Technetium-99m MAG_3, A Comparison with Iodine-123 and Iodine-131 Orthoiodohippurate, in patients with Renal Disorders. J Nucl Med **29**: 147–158, 1988
7) Müller-Suur R, Bois-Svensson I, Mesko L: A Comparative study of Renal Scintigraphy and Clearance with Technetium-99m-MAG_3 and Iodine-123-hippurate in patients with Renal disorders. J Nucl Med **31**: 1811–1817, 1990
8) MIRD Pamphlet No. 5: J Nucl Med (Suppl 3), 1969
9) MIRD Pamphlet No. 10: New York, 1975, Society of Nuclear Medicine
10) MIRD Pamphlet No. 11: New York, 1975, Society of Nuclear Medicine
11) MIRD Pamphlet No. 13: J Nucl Med **22**: 65–71, 1981
12) Taylor A Jr, Eshima D, Christian PE, Wooten WW, Hansen L, McElvany K: Technetium-99m MAG_3 Kit Formulation: Preliminary Results in Normal Volunteers and Patients with Renal Failure. J Nucl Med **29**: 616–622, 1988
13) Stabin M, Taylor A Jr, Eshima D, Wooter W: Radiation Dosimetry for Technetium-99m-MAG_3, Technetium-99m-DTPA, and Iodine-131-OIH based on Human Biodistribution Studies. J Nucl Med **33**: 33–40, 1992
14) Al-Nahhas AA, Jafri RA, Britton KE, Solanki K, Bomanji J, Mather S, et al: Clinical experience with ^{99m}Tc-MAG3, mercaptoacetyltriglycine, and a comparison with ^{99m}Tc-DTPA. Eur J Nucl Med **14**: 453–462, 1988
15) Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kälbe T, Parekh N, Georgi P: Pharmacokinetics of technetium-99m-MAG_3 in Humans. J Nucl Med **31**: 1285–1293, 1990
16) Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D, Johnson DL: Synthesis and Biological Evaluation of Technetium-99m MAG_3 as a Hippuran Replacement. J Nucl Med **27**: 111–116, 1986

Presented by Medical*Online

17) Abdel-Dayem HM, Sadek S, Al-Bahar R, Sabha M, El-Sayed M: Comparison of ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine, and ^{131}I-orthoiodohippurate in determination of effective renal plasma flow (ERPF). Nucl Med Comm **10**: 99–107, 1989

Summary

Phase I Clinical Study of ^{99m}Tc-MAG3

Katsumi ISHII*, Akira ISHIBASHI** and Kanji TORIZUKA***

**Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa*
***Department of Urology, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa*
****Fukui Medical School, Fukui*

A phase I study was performed in three normal volunteers to evaluate the safety and biodistribution of ^{99m}Tc-MAG3 which was developed as a renal scintigraphic and renographic dynamic function agent. There was no significant adverse reaction, change in vital signs and clinical laboratory data by the injection of ^{99m}Tc-MAG3. Therefore it is assumed that the safety of the agent is high. Clearance of injected ^{99m}Tc-MAG3 from blood was rapid and the agent was excreted into urine. Immediately after administration of the agent, renal dynamic scintigraphy was performed and provided better quality of images and renograms. Peak time in the renogram was about 3 min post injection and residual count rate to the peak count at 20 min after injection was 19.3%. Cumulative urinary excretion during the first 30 min and 3 hr expressed in %Dose was 77.1±3.5% and 94.1±2.7%, respectively. Radiation dose estimates calculated with MIRD method, in the highest organ, bladder, is 5.78 mGy/200 MBq, which seems to be within permissible range for routine examination in nuclear medicine.

It is concluded that ^{99m}Tc-MAG3 is a safe and promissing radiopharmaceutical in diagnosis of renal dynamic function.

Key words: ^{99m}Tc-MAG3, Kidney, Renal imaging, Renogram.

Presented by Medical*Online