

## 《原 著》

 **$^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 の第 II 相臨床試験**

## —5 施設による共同研究—

石井 勝己<sup>1,\*</sup> 石橋 晃<sup>2,\*</sup> 塚本江利子<sup>3</sup> 伊藤 和夫<sup>3,\*</sup>  
 山本 和高<sup>4,\*</sup> 石井 靖<sup>4</sup> 小林 茂樹<sup>5</sup> 竹田 寛<sup>5,\*</sup>  
 中川 育<sup>5</sup> 日置 琢一<sup>6</sup> 川村 壽一<sup>6</sup> 石村 順治<sup>7,\*</sup>  
 福地 稔<sup>7</sup> 鳥塚 華爾<sup>8,\*\*</sup>

**要旨** 新しい腎動態機能イメージング剤であるメルカプトアセチルグリシルグリシンテクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) の安全性、有効性、有用性、至適投与量の検討を目的とし、比較的軽度な腎および尿路疾患を有する患者 88 例を対象に全国 5 施設の共同研究により第 II 相臨床試験を実施した。

本剤の安全性は投与全例について「安全性に問題なし」と判定され、本剤に起因すると思われる副作用は認められなかった。本剤の有効性は、施設担当医師（以下、担当医）により解析対象全例が「きわめて有効」あるいは「有効」と判定された。至適投与量は、得られたイメージの画質と得られた情報の有効性から総合的に判定し、200~400 MBq が標準的な臨床投与量として適当であると考えられた。

本剤は安全性が高く、腎動態機能イメージング剤として有望であると結論づけられた。

（核医学 30: 411-422, 1993）

**I. はじめに**

メルカプトアセチルグリシルグリシンテクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) は、1986 年に Fritzberg らにより開発された新しいテクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 標識腎動態機能イメージング剤である。Fritzberg らは、 $^{99m}\text{Tc}$  と安定な錯体を形成し、主に腎尿細管により速やかに排泄されることが知ら

れていたジアミンジチオール化合物 (DADS) より出発し、腎臓に対する選択性がより高く、 $^{131}\text{I}$  標識ヨウ化馬尿酸ナトリウム ( $^{131}\text{I}$ -OIH) と同様な体内薬物動態を有する  $^{99m}\text{Tc}$  標識トリアミノノチオール化合物 ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) を見いだした<sup>1)</sup>。すでに本剤は欧米において、用時調製による  $^{99m}\text{Tc}$  標識が可能なコールドキットとして臨床に供され、臨床的有用性が報告されつつある<sup>2~8)</sup>。本邦においても、男子健常ボランティア 3 名を対象に本剤による第 I 相臨床試験が実施され、本剤が安全性の高い薬剤であり、推定体内吸収線量も核医学検査として十分許容でき、体内薬物動態が腎動態機能イメージング剤として適していることが確認されている<sup>9)</sup>。

今回われわれは、平成 3 年 5 月から平成 3 年 9 月まで全国 5 施設の共同研究にて本剤の第 II 相臨床試験を実施し、安全性、有効性、有用性および至適投与量を検討したので報告する。

<sup>1</sup> 北里大学医学部放射線科 <sup>2</sup> 同 泌尿器科

<sup>3</sup> 北海道大学医学部核医学講座

<sup>4</sup> 福井医科大学放射線科

<sup>5</sup> 三重大学医学部放射線科 <sup>6</sup> 同 泌尿器科

<sup>7</sup> 兵庫医科大学核医学科

<sup>8</sup> 福井医科大学

\* 判定委員 \*\* 治験総括医師

受付: 4 年 12 月 4 日

最終稿受付: 5 年 2 月 16 日

別刷請求先: 神奈川県相模原市北里 1-15-1 (番 228)

北里大学医学部放射線科

石井 勝己

## II. 対象および方法

### 1. 対象

腎および尿路疾患有する18歳から64歳の患者(ただし、重篤なものを除く)を対象とし、妊娠または妊娠している可能性のある女性、重篤な合併症を有する者および担当医が不適当と判断した者は対象から除外した。

### 2. 患者の同意

試験実施にあたって、あらかじめ担当医が試験の内容について患者本人または家族もしくは保護義務者に十分説明し、文書または口頭で同意を得た。

### 3. 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(以下、Bz-MAG3)を<sup>99m</sup>Tcの被標識体として製剤化した用時調製用のコールドキット(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社製)であり、1バイアル中にBz-MAG3を0.1mg含む凍結乾燥品として供給された。

### 4. 標識および放射化学的純度

調査薬剤に放射性医薬品基準「過テクネチウム酸ナトリウム(<sup>99m</sup>Tc)注射液ジェネレータ」の溶出液1~2ml(100~400MBq/ml)を加え、直ちに100°Cで10分間加熱したのち、室温で約15分間放置し、本剤を得た。標識後、Waters社製Sep-Pac C18を用いて本剤の放射化学的純度を求めた。

### 5. 投与量および投与方法

原則として投与30分前に患者に約250mlの水を摂取させた。投与方法は、原則としてあらかじめ患者を仰臥位にし、肘静脈内に本剤100~400MBqを投与した。なお、投与量は100MBq、200MBq、300MBq、400MBqの4群に大別し、各群の症例数がほぼ同数となるように留意した。

### 6. 撮像方法

原則として安静状態で仰臥位に寝かせた患者の後面より腎臓および膀胱を囲むようにガンマカメラを指向させ、投与直後から15~20分までの経

時的な腎動態画像(投与後1分までは3秒/フレーム、1分以降は60秒/フレーム)を得るとともに、データ処理装置にデータを収集した。

### 7. 調査項目

#### 1) 安全性

##### 1) 自他覚症状

本剤投与前および後に、問診、観察等により調査した。

##### 2) 身体所見

本剤投与直前、検査終了直後に体温、血圧、心拍数および呼吸数について調査した。

##### 3) 臨床検査値

本剤投与前(1週間~直前)および投与後(24時間後~1週間後)に下記の検査値を調査した。

###### i) 一般血液検査

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球像、血小板数

###### ii) 血液生化学検査

Na, K, Cl, Ca, 総蛋白、総コレステロール、GOT, GPT, LDH, ALP,  $\gamma$ -GTP, 総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸

###### iii) 尿検査

蛋白、糖、ケトン体、pH

上記1)~3)の項目について異常が認められた場合は、本剤との因果関係を下記基準により判定した。

1: 関係なし 2: 関係あり 3: 関係不明

#### 4) 総合的安全性

自他覚症状、身体所見および臨床検査値から本剤の安全性を総合的に判断し、下記基準により判定した。

1: 安全性に問題なし、

2: 安全性にやや問題あり

3: 安全性にきわめて問題あり

#### (2) 有効性の評価

##### 1) 所見

本剤で得られたレノグラムおよびイメージより下記項目i)~v)について異常所見の有無を評価した。

###### i) 分腎レノグラム ii) 区域レノグラム

- iii) 血流相イメージ iv) 機能相イメージ
- v) 排泄相イメージ

### 2) 得られた情報による評価

本剤が「分腎機能の情報」、「局所腎機能の情報」、「腎実質機能の情報」、「尿路機能の情報」、「形態学的な情報」を得るのに有効であったか否かを、下記基準により判定した。

1: きわめて有効 2: 有効 3: やや有効

4: 無効

### 3) 総合的な有効性

上記 1)～2) により本剤の有効性を総合的に評価し、下記基準により判定した。

1: きわめて有効 2: 有効 3: やや有効

4: 無効

### （3）有用性の評価

安全性および有効性を総合して下記基準により判定した。

1: きわめて有用 2: 有用

3: やや有用 4: 無用

### （4）投与量の評価

レノグラムおよびイメージのそれぞれについて本剤の投与量を評価し、下記基準により判定した。

1: 少なすぎる 2: 適切である

3: 多すぎる

## 8. 判定委員会による評価

判定委員会（以下、委員会）は 6 名の委員により構成され、解析対象症例と除外・脱落症例の確定、安全性の検討を行うとともに、本試験で得られたイメージおよびレノグラムを読影し、本剤の画質、有効性、至適投与量について客観的に評価した。読影に際し、代表的な症例数例を判定委員全員で読影し基準を設定した後、委員会を 2 班に分け、症例は自施設の症例が当たらないように振り分け、患者の背景のみを明らかにし、投与量および各担当医の判定を伏せた状態で読影した。

### （1）画質の評価

投与直後より 1 分までの 3 秒ごとの腎動態画像（血流相）および投与直後から 15～20 分までの 1 分ごとの腎動態画像（機能・排泄相）を評価し、下記基準により判定した。

- 1: 非常に鮮明 2: 鮮明 3: やや不鮮明
- 4: 不鮮明 5: 判定不能または判定保留

### （2）有効性の評価

#### 1) 所見

本剤で得られたレノグラムおよびイメージより下記項目 i)～v) について異常所見の有無を評価した。

- i) 分腎レノグラム ii) 区域レノグラム

- iii) 血流相イメージ iv) 機能相イメージ

- v) 排泄相イメージ

### 2) 得られた情報による評価

本剤が「分腎機能の情報」、「局所腎機能の情報」、「腎実質機能の情報」、「尿路機能の情報」、「形態学的な情報」を得るのに有効であったか否かを、下記基準により判定した。

1: きわめて有効（疑われた疾患の診断または経過観察にきわめて有益な情報が得られた場合）

2: 有効（疑われた疾患の診断または経過観察に有益な情報が得られた場合）

3: やや有効（疑われた疾患の診断または経過観察に有益な情報が十分に得られなかった場合）

4: 無効（疑われた疾患の診断または経過観察に有益な情報が得られなかった場合）

### （3）投与量の評価

レノグラムおよびイメージのそれぞれについて本剤の投与量を評価し、下記基準により判定した。

1: 少なすぎる 2: 適切である 3: 多すぎる

## III. 結 果

### 1. 対象患者の背景

本剤が投与された症例は 88 例であり、このすべてに安全性の評価が行われた。有効性、有用性および投与量の評価は、「対象疾患外」3 例、「対象年齢外」8 例（うち両方に含まれる者 1 例）の計 10 例を除外した 78 例を解析対象に行われた。その疾患別内訳を Table 1 に示す。解析対象患者の性別は男性 48 例、女性 30 例、年齢は 18～64 歳（47±14 歳）であった。

Table 1 Patient population

| Disease   | No. of cases | Total |
|---|--------------|-------|
| 1. Renal diseases   |              | 54    |
| Parenchymal disorders                                       | 18           |       |
| Neoplasm  | 7            |       |
| Hydronephrosis caused by ureteropelvic junction obstruction | 6            |       |
| upper ureteral obstruction                                  | 4            |       |
| unknown   | 2            |       |
| Others  | 17           |       |
| 2. Ureter diseases  | 1            | 1     |
| 3. Bladder diseases   |              | 16    |
| Neoplasm  | 11           |       |
| Others  | 5            |       |
| 4. Lower urinary diseases                                   |              | 7     |
| Prostate disorders  | 6            |       |
| Others  | 1            |       |
| Total   | 78           | 78    |

Table 2 Safety

| Judgement                     | No. of cases |
|-------------------------------|--------------|
| No problem to safety          | 88 (100%)    |
| Slight problem to safety      | 0            |
| Significant problem to safety | 0            |
| Total                         | 88           |

## 2. 放射化学的純度

本剤が投与された全症例 88 例における本剤の放射化学的純度は、平均  $98.9 \pm 1.3\%$  であり、高い放射化学純度が得られる薬剤であることが確認された。

## 3. 安全性

### (1) 自他覚症状

本剤に起因すると思われる自他覚症状は認められなかった。

### (2) 身体所見

88 例中 4 例に体温の軽微な下降が認められたが担当医による本剤との因果関係は「関係なし」と判定された。その他、本剤に起因すると思われる身体所見変動は認められなかった。

### (3) 臨床検査値

実施計画書に従って本剤の投与前後で検査を成し得た症例について、本剤に起因すると思われる

異常変動は認めなかった。

### (4) 総合的安全性

本剤の総合的安全性は、全例について「安全性に問題なし」と判定された (Table 2)。

## 4. 画質の評価(委員会判定)

投与直後より 1 分までの 3 秒ごとの腎動態画像(血流相)では、Table 3 に示すとおり、78 例中 50 例 (64.1%) が「鮮明」以上と評価された。ただし、100 MBq 投与群では 22 例中 16 例 (72.7%) が「やや不鮮明」あるいは「不鮮明」と判定され、投与量が減少するに従い血流相の画質が有意に低下する傾向が認められた。一方、投与後 1 分から約 20 分までの 1 分ごとの腎動態画像(機能・排泄相)では、Table 4 に示すとおり、78 例中 74 例 (94.9%) が「鮮明」以上と評価された。「やや不鮮明」あるいは「不鮮明」との判定は 100 MBq 投与群の 22 例中 2 例 (9.1%)、200 MBq 投与群の 18 例中 2 例 (11.1%) であった。100 MBq 投与群では 300 あるいは 400 MBq 投与群と比較し、機能・排泄相の画質が有意に低下する傾向も認められたが、全般的には 100~400 MBq の範囲で良質な機能・排泄相の動態画像が得られた。

なお、統計解析は、カイ二乗検定を用い、有意水準は 5% とした。

## 5. 有効性

### (1) 異常所見の有無

得られたレノグラムおよびイメージについておのおの異常所見を検討した結果、担当医判定では 388 判定中 187 判定 (48.2%) に、委員会判定では 390 判定中 161 判定 (41.3%) に異常所見を認めた。異常所見の有無を Table 5 に示す。

### (2) 得られた情報による評価

得られた情報による有効性の評価は、担当医判定では「分腎機能の情報」、「局所腎機能の情報」および「形態学的な情報」の評価に 78 例中 77 例が、「腎実質機能の情報」および「尿路機能の情報」の評価に 78 例全例が「きわめて有効」あるいは「有効」との判定であった。一方、委員会判定ではいずれの情報も 78 例全例が「きわめて有効」あるいは「有効」との判定であった。

**Table 3** Evaluation of the quality of perfusion phase images with <sup>99m</sup>Tc-MAG3 (judged by the committee)

| Group (n)    | Excellent | Good | Fair | Poor | ≥Good      | $\chi^2$ -test |
|--------------|-----------|------|------|------|------------|----------------|
| 100 MBq (22) | 1         | 5    | 15   | 1    | 6 (27.3%)  |                |
| 200 MBq (18) | 4         | 8    | 6    | 0    | 12 (66.7%) | *              |
| 300 MBq (20) | 6         | 8    | 6    | 0    | 14 (70.0%) | **             |
| 400 MBq (18) | 7         | 11   | 0    | 0    | 18 (100%)  | *              |
| Total        | 18        | 32   | 27   | 1    | 50 (64.1%) |                |

\*: p&lt;0.05, \*\*: p&lt;0.001

**Table 4** Evaluation of the quality of functional and excretory phase images with <sup>99m</sup>Tc-MAG3 (judged by the committee)

| Group (n)    | Excellent | Good | Fair | Poor | ≥Good      | $\chi^2$ -test |
|--------------|-----------|------|------|------|------------|----------------|
| 100 MBq (22) | 7         | 13   | 1    | 1    | 6 (90.9%)  |                |
| 200 MBq (18) | 9         | 7    | 2    | 0    | 12 (88.9%) | *              |
| 300 MBq (20) | 16        | 4    | 0    | 0    | 14 (100%)  | *              |
| 400 MBq (18) | 15        | 3    | 0    | 0    | 18 (100%)  |                |
| Total        | 47        | 27   | 3    | 1    | 74 (94.9%) |                |

\*: p&lt;0.05

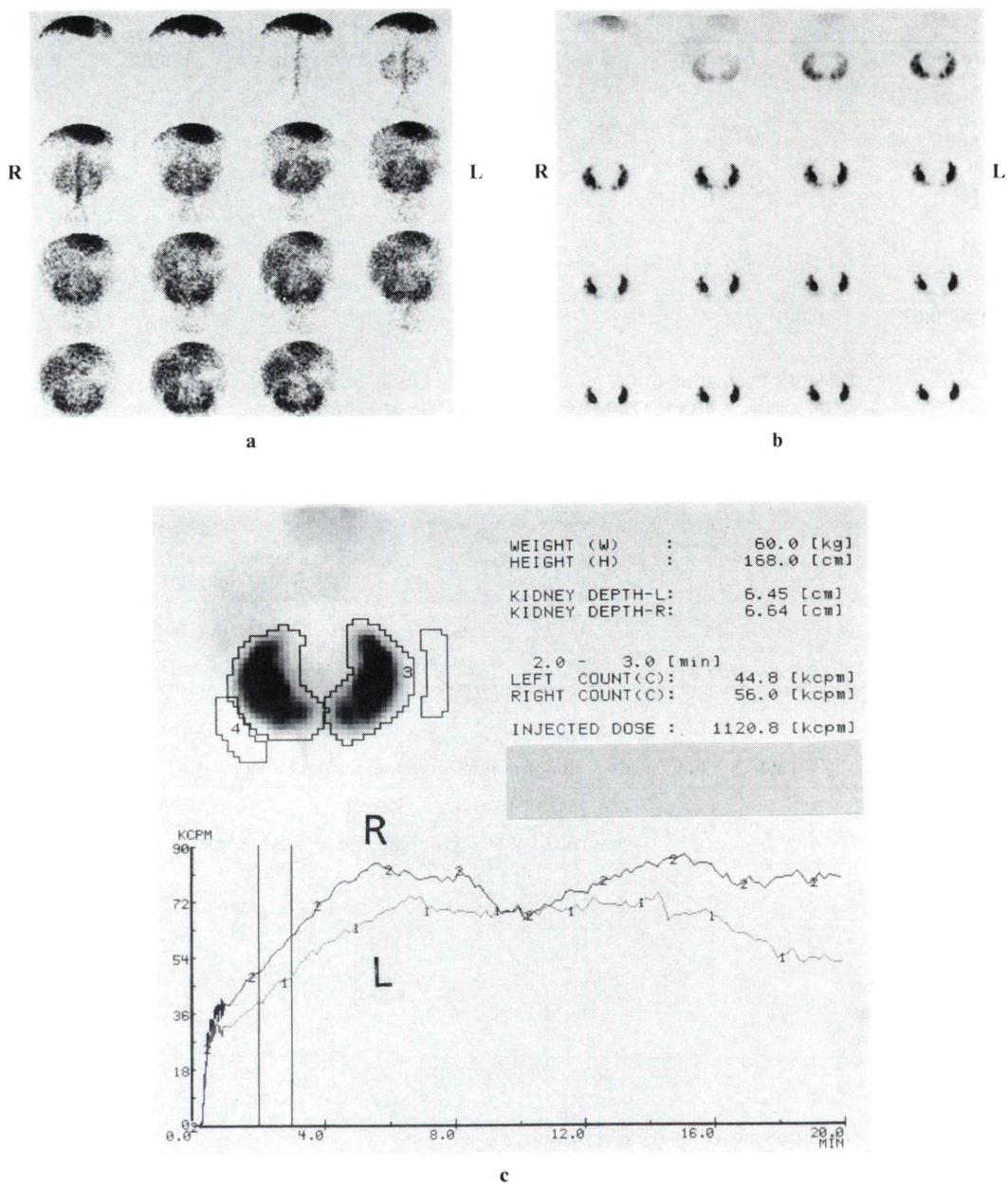
**Table 5** Judgement of abnormalities in renograms and images

|                        | Investigator   |                | Committee      |                |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                        | Abnormal       | Normal         | Abnormal       | Normal         |
| <b>Renogram</b>        |                |                |                |                |
| Split                  | 47             | 31             | 38             | 40             |
| Regional               | 51             | 27             | 37             | 41             |
| <b>Image</b>           |                |                |                |                |
| Blood perfusion phase* | 18             | 58             | 27             | 51             |
| Functional phase       | 21             | 57             | 25             | 53             |
| Excretory phase        | 50             | 28             | 34             | 44             |
| Total                  | 187<br>(48.2%) | 201<br>(51.8%) | 161<br>(41.3%) | 229<br>(58.7%) |

\* Two cases could not be judged by the investigator

これらのうちから、Fig. 1～Fig. 3 に代表的な症例を示す。Fig. 1 は、静脈性腎孟造影により診断された馬蹄腎の症例である。投与量は 300 MBq であり、血流相イメージにおいて馬蹄腎が明瞭に描出され、排泄相イメージでは腎孟腎杯に停留が認められた。レノグラムでは排泄障害が認められ

た。Fig. 2 は、水腎症の症例である。投与量は 100 MBq と少ないが、デジタルカメラを用いた撮像では画像が比較的鮮明であった。本剤の機能相イメージで左腎機能の低下が認められ、水腎症が描出された。排泄相イメージおよびレノグラムにより左腎の排泄遅延が認められた。Fig. 3 は腎



**Fig. 1** A 19-year-old male with horseshoe kidney. Anterior view. (a) Dynamic images of the perfusion phase with  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 demonstrate horseshoe kidney. (b) Dynamic images of the functional and excretory phase show pelvic retention of the tracer. (c) Renograms also show prolonged transit time of the tracer in both kidneys. (Hokkaido university, school of medicine)

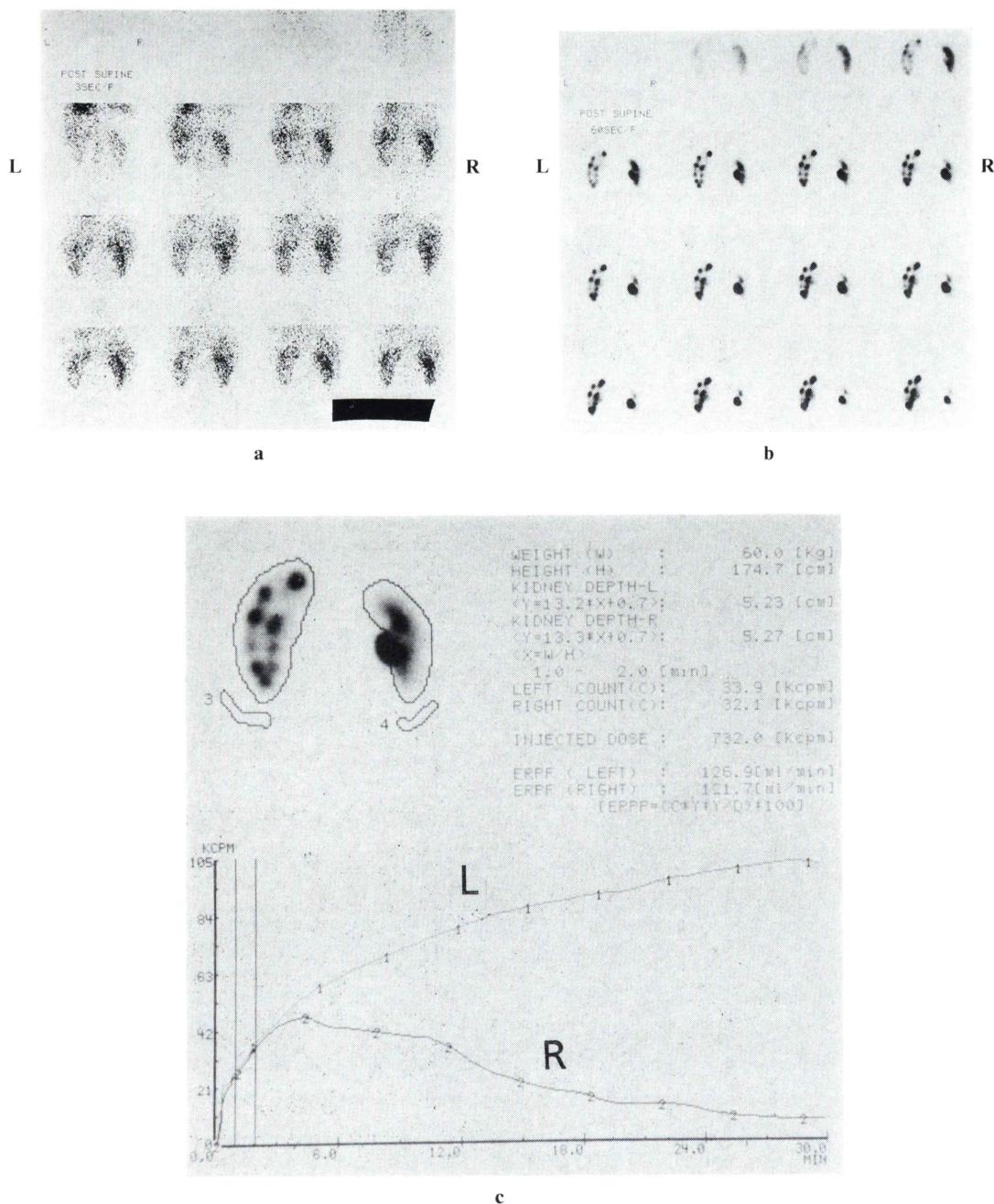
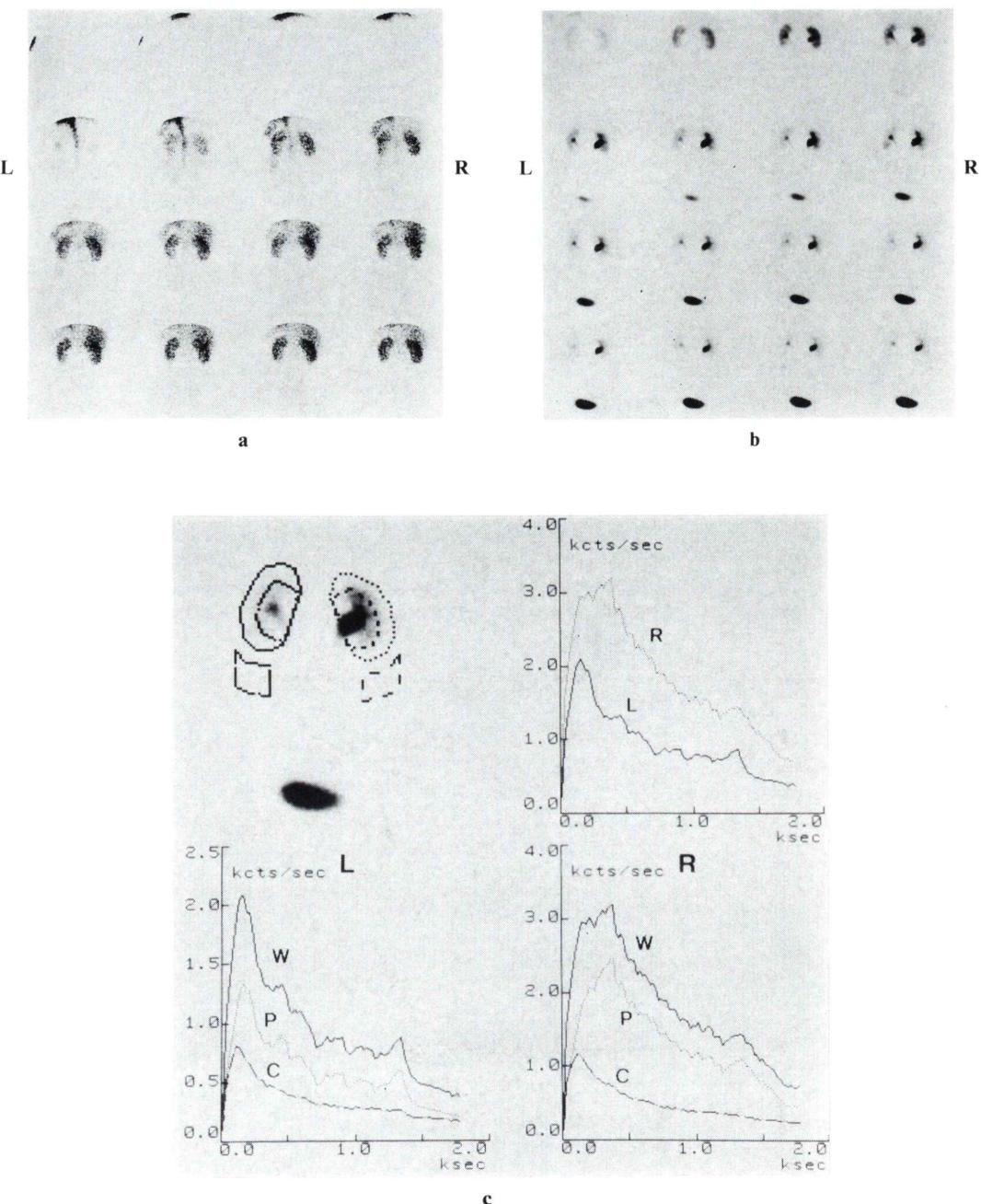


Fig. 2 A 18-year-old male with hydronephrosis. (a) Dynamic images of the perfusion phase clearly demonstrate the impairment of left renal function. (b) Dynamic images of the functional and excretory phase demonstrate retention of radioactivity in left kidney. (c) Renograms also show prolonged transit time of the tracer in left kidney. (Fukui medical school)



**Fig. 3** A 64-year-old female with nephrosclerosis. (a) Dynamic images of the perfusion phase clearly demonstrate the disproportional distribution of the tracer on left kidney. (b) Dynamic images of the functional and excretory phase reveal imbalanced accumulation of the tracer. (c) Renograms show decrease of peak height in left kidney. (Hyogo college of medicine)

Table 6 Clinical effectiveness

| Judgement           | No. of cases |
|---------------------|--------------|
| Extremely effective | 54 (69.2%)   |
| Effective           | 24 (30.8%)   |
| Slightly effective  | 0            |
| Not effective       | 0            |
| Total               | 78           |
| ≥Effective          | 78 (100%)    |

Table 7 Clinical usefulness

| Judgement        | No. of cases |
|------------------|--------------|
| Extremely useful | 54 (69.2%)   |
| Useful           | 24 (30.8%)   |
| Slightly useful  | 0            |
| Useless          | 0            |
| Total            | 78           |
| ≥Useful          | 78 (100%)    |

硬化症の症例である。投与量は 415 MBq であり、血流相イメージがきれいに描出されているが、左腎の軽度な縮小、集積低下（集積は全体に低下し、不均一となっていた）が認められた。機能相・排泄相イメージからも左右差が認められる。レノグラムからも左腎のピークカウントの低下が読み取れ、腎硬化症に伴う腎機能障害の程度を把握することができた。

### (3) 有効性の総合評価

担当医による有効性の総合評価は、解析対象全例が「きわめて有効」あるいは「有効」と評価され、本剤の高い有効性が確認された（Table 6）。

## 6. 有用性

担当医による有用性の評価は、解析対象全例が「きわめて有用」あるいは「有用」と評価され、本剤の高い有用性が確認された（Table 7）。

Table 8 Evaluation of dosage for renograms and images (judged by the committee)

|                  | Group<br>(MBq) | Judgement |             |      | $\chi^2$ -test |
|------------------|----------------|-----------|-------------|------|----------------|
|                  |                | little    | appropriate | much |                |
| <b>Renogram</b>  |                |           |             |      |                |
| Split            | 100            | 0         | 22          | 0    |                |
|                  | 200            | 0         | 18          | 0    | N.S.           |
|                  | 300            | 0         | 20          | 0    |                |
|                  | 400            | 0         | 18          | 0    |                |
| Regional         | 100            | 0         | 22          | 0    |                |
|                  | 200            | 0         | 18          | 0    | N.S.           |
|                  | 300            | 0         | 20          | 0    |                |
|                  | 400            | 0         | 18          | 0    |                |
| <b>Image</b>     |                |           |             |      |                |
| Perfusion phase  | 100            | 18        | 4           | 0    |                |
|                  | 200            | 7         | 11          | 0    | ****           |
|                  | 300            | 2         | 18          | 0    | ****           |
|                  | 400            | 0         | 18          | 0    | **             |
| Functional phase | 100            | 3         | 19          | 0    |                |
|                  | 200            | 2         | 16          | 0    | N.S.           |
|                  | 300            | 1         | 19          | 0    |                |
|                  | 400            | 0         | 18          | 0    |                |
| Excretory phase  | 100            | 1         | 21          | 0    |                |
|                  | 200            | 1         | 17          | 0    | N.S.           |
|                  | 300            | 0         | 20          | 0    |                |
|                  | 400            | 0         | 18          | 0    |                |

\*: p<0.05, \*\*: p<0.001, \*\*\*: p<0.005, \*\*\*\*: p<0.0001

## 7. 投与量の評価

分腎レノグラム、区域レノグラム、機能相イメージおよび排泄相イメージに対する投与量の評価では、担当医判定、委員会判定のいずれにおいても投与量群間で有意な差は認められず、これらの評価には 100~400 MBq の投与量が適切であると判定された。一方、血流相イメージに対する投与量の評価に、担当医判定、委員会判定のいずれにおいても有意な差が認められ、とくに 100 MBq 投与群では、担当医判定、委員会判定のいずれも 22 例中過半数の 18 例 (81.8%) が「少なすぎる」と判定された。200 MBq 投与群では、担当医判定で 18 例中 6 例 (33.3%)、委員会判定で 18 例中 7 例 (38.9%) が「少なすぎる」と判定された。400 MBq 投与群の血流相イメージに対する評価は、全例が「適切」と判定された。

なお、統計解析は、カイ二乗検定を用い、有意水準は 5% とした。

Table 8 に投与量を伏せて読影した委員会による判定結果を示す。

## IV. 考 察

### 1. 安全性

本剤投与全例 (88 例) について安全性の評価が行われたが、本剤投与に起因すると思われる自他覚症状の発現、身体所見、臨床検査値の変動は認められなかった。総合的安全性は、投与全例について「安全性に問題なし」と判定され、本剤の高い安全性が確認された。

### 2. イメージの画質

本剤は、テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 製剤であるため、従来の  $^{131}\text{I}$  標識製剤に比べ放射物理的特性がガンマカメラによる撮像に適し、また、 $^{131}\text{I}$  標識製剤に比べ投与量の增量が可能なため、鮮明な画像が得られる特徴を有している。本剤によるイメージの画質の評価では、血流相イメージでは投与量の減少に従い画質が低下する傾向が認められ、100 MBq の投与量では画質が「やや不鮮明である」と判定された症例が多かったが、200 MBq 以上では、おおむね従来の腎動態機能イメージング剤で

は描出できなかった良好な血流相イメージを描出でき、本剤の優れた特徴と考えられた。一方、機能・排泄相イメージでは、100~400 MBq の投与量でおおむね良質な画像が得られた。

### 3. 有効性

本剤は、従来より報告されているとおり血中消失が迅速であり、腎への取り込みが高率であるため<sup>10,11</sup>、腎のバックグラウンド比が高く、イメージングにより得られる情報量が多い。今回の検討からも、1) 腎への集積の程度および腎からの排泄速度による腎機能の情報、2) 腎への集積像による形態学的情報、3) 腎から膀胱への排泄像による尿路機能の情報、4) 尿管の形態学的情報を有効に得ることができ、総合的には解析対象全例で「きわめて有効」あるいは「有効」との評価を得た。これは、結果の症例のごとく、良好なイメージと機能情報が得られ、腎および尿路疾患の診断への有用性が示され、従来の報告と一致した。

### 4. 投与量

機能・排泄相イメージおよびレノグラムでは、100 MBq 以上の投与量があれば十分な診断情報が得られると判定されたが、血流相イメージではとくに 100 MBq 投与の場合、画質がやや不鮮明となり、得られる診断情報が少ないと判断された。したがって、本剤の標準的な臨床投与量は 200~400 MBq が適当であると判断されたが、とくに血流相イメージに重点を置く場合は 400 MBq の投与が望ましいと考えられた。

### 5. 総合的評価

従来より、腎血漿流量の評価に用いられている  $^{131}\text{I-OIH}$  は、 $\gamma$  線エネルギー (364.5 keV) がガンマカメラによる撮像にやや不適当であり、また、半減期が長く (8.02 日)、 $\beta$  線も放出するため吸収線量が高く、したがって、投与量が限定され、得られる画像は不鮮明であった。 $^{131}\text{I-OIH}$  の欠点を補うべく開発された  $^{123}\text{I-OIH}$  は、 $\gamma$  線エネルギー (159 keV) が撮像に適していたが、サイクロトロンで生産される短半減期 (13.2 時間) 核種である  $^{123}\text{I}$  を標識しているため供給に制限があり、緊急時の使用には適さなかった。

本剤は、<sup>99m</sup>Tc 標識化合物であるため  $\gamma$  線エネルギー (141 keV) が撮像に最適であり、また、短半減期 (6.01 時間) であるため吸収線量が低く、投与量を増やすことが可能であり、高画質の画像を得ることができる。また、ジェネレータより溶出される<sup>99m</sup>Tc で用時標識するため、緊急検査にも対応可能である。今回の臨床試験でも、本剤を 200~400 MBq 投与することにより高画質の腎動態画像が得られ、腎および尿路の機能的、形態学的情報を有効に得ることが可能であった。

今後、さらに多数例の患者を対象とした検討を行うことにより、本剤の臨床的有用性がさらに明らかになるものと期待される。

## V. 結 語

1. 腎および尿路疾患を有する患者 88 例に本剤を投与し、安全性、有効性、有用性および至適投与量を検討した。

2. 投与全例について「安全性に問題なし」と判定され、本剤の安全性が確認された。

3. 本剤の放射化学的純度は  $98.9 \pm 1.3\%$  であり、きわめて高純度の<sup>99m</sup>Tc 標識化合物が用時調製により得られた。

4. 総合的有効性は解析対象 78 例全例が「きわめて有効」あるいは「有効」との評価であり、本剤の高い有効性が確認された。

5. 解析対象全例が「きわめて有用」あるいは「有用」と判定され、本剤の有用性が確認された。

6. 標準的な臨床投与量は 200~400 MBq が適当と考えられた。

## 文 献

- 1) Fritzberg AR, Kasina S., Eshima D, Johnson DL: Synthesis and biological evaluation of Technetium-

- 99m MAG<sub>3</sub> as a Hippuran Replacement. *J Nucl Med* **27**: 111-116, 1986
- 2) Millar AM, O'Brien LM: An investigation of factors that might influence the radiochemical purity and stability of <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>. *Eur J Nucl Med* **16**: 615-619, 1990
- 3) Taylor A Jr, Eshima D: Effect of altered physiologic states on clearance and biodistribution of technetium-99m MAG<sub>3</sub>, Iodine-131 OIH, and Iodine-125 Iothalamate. *J Nucl Med* **29**: 669-675, 1988
- 4) Bubeck B, Brandau W, Weber E, Käble T, Parekh N, Georgi P: Pharmacokinetics of technetium-99m-MAG<sub>3</sub> in Humans. *J Nucl Med* **31**: 1285-1293, 1990
- 5) Müller-Suur R, Müller-Suur C: Glomerular filtration and tubular secretion of MAG-3 in the rat kidney. *J Nucl Med* **30**: 1986-1991, 1989
- 6) Babeck B, Brandau W, Steinbächer M, Reinbold F, Dreikorn K, Eisenhut M, et al: Technetium-99m labeled renal function and imaging agents: II. Clinical evaluation of <sup>99m</sup>Tc MAG<sub>3</sub> (<sup>99m</sup>Tc Mercaptoacetylglucylglycylglycine). *Nucl Med Biol* **15**: 109-118, 1983
- 7) Taylor A Jr, Eshima D, Alazraki N: <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>, a new renal imaging agent: preliminary results in patients. *Eur J Nucl Med* **12**: 510-514, 1987
- 8) Britton KE, Miceva S, Al-Nahhas AM, Jafri RA, Bomanji J, Solanki K, et al: <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>: a routine renal radiopharmaceutical. *Contrib Nephrol* **79**: 28-31, 1990
- 9) 石井勝己, 石橋 見, 鳥塚莞爾: 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 (<sup>99m</sup>Tc) (<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>) の第 I 相臨床試験. 核医学 **30**: 181-188, 1993
- 10) Eshima D, Taylor A Jr: Technetium-99m (<sup>99m</sup>Tc) mercaptoacetyltriglycine: update on the new <sup>99m</sup>Tc renal tubular function agent. *Semin Nucl Med* **12**: 61-73, 1992
- 11) Bormans GM, Cleynen BJ, DeRoo MJK, Verbruggen AML: Evaluation of the renal excretion characteristics of technetium-99m mercaptoacetyl-glycyl-D-alanylglucine in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* **19**: 271-277, 1992

## Summary

### Phase II Clinical Study of $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3

Katsumi ISHII<sup>1</sup>, Akira ISHIBASHI<sup>2</sup>, Eriko TSUKAMOTO<sup>3</sup>,  
 Kazuo ITOH<sup>3</sup>, Kazutaka YAMAMOTO<sup>4</sup>, Yasushi ISHII<sup>4</sup>,  
 Shigeki KOBAYASHI<sup>5</sup>, Kan TAKEDA<sup>5</sup>, Tsuyoshi NAKAGAWA<sup>5</sup>,  
 Tokukazu HIOKI<sup>6</sup>, Juichi KAWAMURA<sup>6</sup>, Junji ISHIMURA<sup>7</sup>,  
 Minoru FUKUCHI<sup>7</sup> and Kanji TORIZUKA<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, <sup>2</sup>Department of Urology, Kitasato University, School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

<sup>4</sup>Department of Radiology, Fukui Medical School

<sup>5</sup>Department of Radiology, <sup>6</sup>Department of Urology, Mie University, School of Medicine

<sup>7</sup>Department of Nuclear Medicine, Hyogo College of Medicine

<sup>8</sup>Fukui Medical School

Phase II clinical study of mercaptoacetylglycylglycylglycinate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3), a new scintigraphic and renographic agent, was performed to evaluate its safety, clinical usefulness and optimal dosage at 5 institutions in total 88 patients with mild renal or urinary disorders.

There was no case showed adverse reaction in patients studied and the administration of the agent was proved to be safe. The effectiveness of

the agent was evaluated and revealed to be effective in all cases analyzed. A range of dosage 200–400 MBq was found to be optimal, from image quality and clinical information obtained.

It is concluded that  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 is a safe and useful radiopharmaceutical for the diagnosis of renal dynamic function.

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