

《ノート》

テクネチウムヒト血清アルブミン D (^{99m}Tc) 注射液の 第 I 相臨床試験

Phase I Clinical Study of ^{99m}Tc -DTPA-Human Serum Albumin

玉木 長良* 米倉 義晴* 西澤 貞彦* 藤田 透*
小西 淳二* 鳥塚 莞爾**

Nagara TAMAKI*, Yoshiharu YONEKURA*, Sadahiko NISHIZAWA*,
Toru FUJITA*, Junji KONISHI* and Kanji TORIZUKA**

*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Kyoto University School of Medicine, Kyoto

**Fukui Medical School, Fukui

I. はじめに

RI アンジオグラフィや血液プールシンチグラフィは、非侵襲的に脳や心血管内の生理的血流動態や形態および機能に関する情報を定性的に、かつ定量的に得ることができるため、日常検査として広く施行されている。現在、これらの検査には、 ^{99m}Tc 標識人血清アルブミン¹⁾ (以下 ^{99m}Tc -HSA) および in vivo 標識 ^{99m}Tc -赤血球²⁾ (以下 ^{99m}Tc -RBC) が主に用いられている。しかし、前者では標識率や体内での安定性に問題があり^{3~13)}、後者では 2 回静注が必要で、標識率が一定せず^{12,15~18)}、また投与された $^{99m}\text{TcO}_4^-$ に対する赤血球標識率が必ずしも高くない^{19~22)} などの問題を有する。

このたび開発されたテクネチウムヒト血清アルブミン D (^{99m}Tc) 注射液²⁷⁾ は、 ^{99m}Tc に対して強い配位能力を有する DTPA (ジエチレントリアミン五酢酸) を二官能基キレート剤として用いて ^{99m}Tc で人血清アルブミンを標識するため²⁸⁾、従

来の直接標識法による ^{99m}Tc -HSA¹⁾ に比し、きわめて優れた標識率と生体内における安定性を有する。われわれは昭和62年1月に当科において本剤の第 I 相臨床試験を実施し、安全性、薬物動態および放射性医薬品としての基本的有効性について検討し、またこれらの結果から被曝線量の算出を行ったので報告する。

II. 対象および方法

1. 被験者

自発的に志願した健常成人男子に、あらかじめ治験薬の前臨床試験成績に基づく安全性と有用性およびこの試験の目的、内容について説明をした後、医師による診察、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査を行い、異常所見のなかった被験者 3 名を採用した。被験者には書面による同意を得た。被験者の平均年齢は 39.0 ± 6.7 歳、平均体重は 65.7 ± 6.3 kg であった。

2. 試験薬剤

試験薬剤；テクネチウムヒト血清アルブミン D (^{99m}Tc) 注射液 [日本メジフィジックス株式会社製 (Lot No. THD-70452); 以下本剤と略す] を使用した。

Key words: ^{99m}Tc -DTPA-human serum albumin, Pharmacokinetics, Cardiac blood pool imaging, Bifunctional chelate, Phase I study.

* 京都大学医学部放射線核医学科

** 福井医科大学

受付：63 年 3 月 4 日

最終稿受付：63 年 4 月 26 日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町 54 (☎ 606)

京都大学医学部放射線核医学科

玉木 長良

Table 1 Study procedures

Study items		Time post injection							
		Pre-inj.	Post inj.						
			10 min	30 min	1 hr	3 hrs	6 hrs	10 hrs	24 hrs
Safety evaluation	Vital sign	○	○	○	○				○
	Blood examination	○							○
	Urine examination	○							○
	Diagnosis	○	○	○	○				○
Pharmaco- kinetics	Blood sampling		○	○	○	○	○	○	○
	Urine sampling		----- ----- -----						
	Whole body imaging		○			○	○	○	○

Table 2 Examination items for the safety evaluation

Vital signs:	Blood pressure, Body temperature, Heart rate, Respiration rate
Blood examination:	Red blood cells, leukocytes, Differential blood counts, Platelets, Hemoglobin, Hematocrit
Blood chemistry:	Glucose, Total cholesterol, Triglyceride, Total protein, Albumin, BUN, Uric acid, Creatinine Total bilirubin, GOT, GPT, γ -GTP, LDH, Al-P
Urinalysis:	pH, Glucose, Protein, Occult blood, Ketone bodies, Bilirubin, Urobilinogen

本剤は水性の注射剤であり、テクネチウム-99mを人血清アルブミン-ジェチレントリアミン五酢酸テクネチウムの形で含む。本剤 1 ml 中にテクネチウム-99m を 20 mCi (検定日時)、人血清アルブミンとして 10 mg を含有する。

3. 投与量および投与方法

本剤 10 mCi をゆっくりと肘静脈より 1 回投与した。

4. 検査方法

1) 安全性の検討

試験手順を Table 1 に示した。

本剤投与前後に医師による診察、および Table 2 に示す理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査を実施した。得られた成績を平均±標準偏差で記載し、対応のある t 検定で検

討した。自覚症状については試験期間中、自覚症状が発現した時点で被験者が各自調査表に記入するものとした。

2) 体内薬物動態の検討

i) 血中保持率の測定：本剤投与後 10 分、30 分、1 時間、3 時間、10 時間、24 時間目に肘静脈より採血し、うち 1 ml の全血中の放射能をウェル型シンチレーションカウンタにて測定した。

また、得られた各時点の放射能を compartment model で近似し、その式より投与時の血中放射能を算出し、その値に対する各時間点における放射能の百分率を血中保持率とした。

ii) 尿中排泄の測定：本剤投与後 0~3、3~6、6~10、10~24 時間に蓄尿を行い、その容量を測定するとともに、1 ml 中の放射能をウェル型シンチレーションカウンタにて測定した。得られた放射能および尿量から排泄放射能を得、投与した放射能で除したものを排泄率として算出した。

iii) 主要臓器の経時的放射能の測定：本剤投与後 10 分、3 時間、10 時間、24 時間目に前面および後面より全身像を撮像した。関心領域 (ROI) を設定し、主要臓器における経時的放射能を測定した。すなわち、各時間点における全身像において、心、肝、腎および頭部に設けた関心領域内のおのおの部位の前面および後面像のカウントの和を全身のカウントで除し、これを % 投与量とみなした。使用機器は、低エネルギー用高分解能コリメータを装着した日立メディコ社製ガンマビュー D 型シンチレーションカメラと、これにオンラインで接

Vital Signs

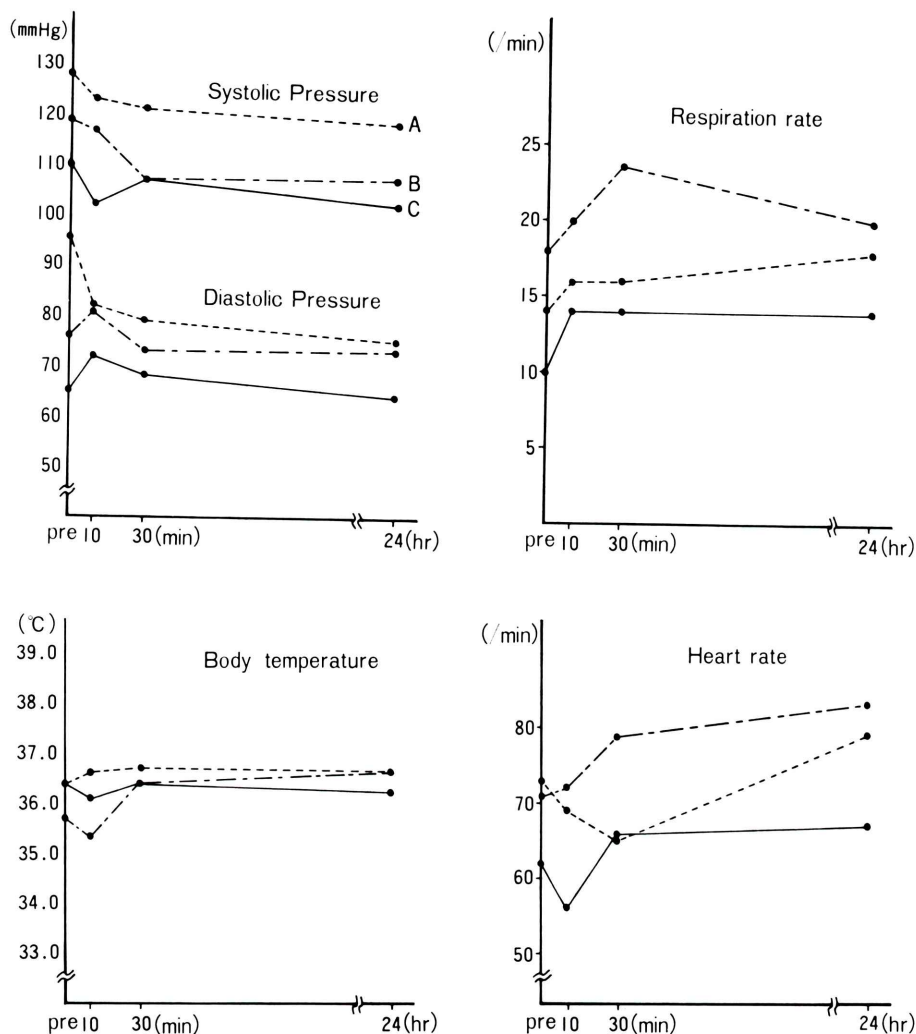


Fig. 1 The vital signs of the subjects before and after the injection of ^{99m}Tc -DTPA-HSA.

続した日立メディコ社製 HARP データ処理装置を用いた。スキャン速度は各時間点とも 30 cm/分とした。

3) 基本的有効性の検討

本剤投与後40分に低エネルギー用高分解能コリメータを装置した GE 社製 400 AC/T 型シンチレーションカメラを用い、LAO 45° より平衡時心プール像を撮像した。この心プール像ならびに、2)

で得られた全身像を用いて核医学の経験を有する医師が視覚的に、本剤の放射性医薬品としての基本的有効性を検討した。

4) 被曝線量の算出

2)により得られた体内薬物動態の結果に基づき、ヒト(健常人)における内部被曝線量を MIRD 法³⁰⁻³³⁾により算出した。

III. 結 果

1. 安全性の検討

本剤投与前後における理学的検査(血圧, 心拍数, 体温, 呼吸数)の結果を Fig. 1 に示した. いずれの項目についても正常範囲の変動であり, 異常変動はみられなかった.

本剤投与前後の臨床検査結果を Table 3 に示し

た. 血液学的検査および尿検査において臨床検査値異常はみられなかった. 血液生化学検査では, 1 例(被験者 A)において総ビリルビン値(以下 TB 値と略す)が投与前(直前)の 0.5 mg/dl より投与後(24時間後)の 1.2 mg/dl に上昇した以外, 検査値異常はみられなかった.

被験者 A について TB 値の変化が本剤投与に起因するものか否かを検討するため, その後も TB

Table 3 Blood counts, blood chemistry and urinalysis

Subjects			A		B		C	
Examination item	Units	Normal range	Pre-inj.	Post-inj.	Pre-inj.	Post-inj.	Pre-inj.	Post-inj.
Blood counts								
Red blood cells	10 ⁴ /mm ³	410-550	441	469	529	503	480	470
Leukocytes	10 ⁴ /mm ³	4,500-8,500	4,900	5,100	4,900	4,300	7,300	8,100
Differential blood counts	Bas	%	0-1	0	0	0	0	0
	Eos	%	0-5	4	1	3	1	2
	St	%	4-12	5	6	6	7	7
	Seg	%	40-60	41	48	55	58	58
	Lym	%	20-40	48	41	35	31	30
	Mon	%	3-9	2	3	3	3	3
Platelets	10 ⁴ /mm ³	15-35	21.0	20.2	22.0	20.7	22.6	23.8
Hemoglobin	g/dl	14-18	13.9	14.8	15.1	14.4	15.3	15.1
Hematocrit	%	38-54	42.6	44.6	46.2	43.7	46.2	44.7
Blood chemistry								
Glucose	mg/dl	70-110	84	97	65	85	102	95
Cholesterol	mg/dl	130-230	198	210	153	138	248	241
Triglyceride	mg/dl	50-170	39	62	79	88	231	166
Total protein	g/dl	6.5-8.5	6.6	7.3	7.3	6.8	7.3	7.2
Albumin	g/dl	3-5	4.0	4.4	4.4	4.0	4.7	4.5
BUN	mg/dl	8-20	11.3	12.4	11.9	12.1	15.4	14.4
Uric acid	mg/dl	3.5-7.9	5.0	5.1	7.4	7.3	4.1	4.2
Creatinine	mg/dl	0.7-1.5	1.0	1.2	0.9	1.0	1.0	1.1
Total bilirubin	mg/dl	0.3-1.0	0.5	1.2	0.5	0.5	0.5	0.7
GOT	K.U.	8-40	19	19	16	15	20	18
GPT	K.U.	5-35	6	15	10	11	22	24
γ-GTP	U	5-40	12	13	12	10	28	25
LDH	I.U.	200-400	251	274	222	219	227	232
Al-P	K.A.	3-10	4.7	4.8	5.6	4.8	4.1	3.8
Urinalysis								
pH		4.8-7.5	6.5	6.5	5.5	6.0	6.5	6.0
Glucose		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Protein		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Occult blood		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)
Ketone bodies		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Bilirubin		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urobilinogen		(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)

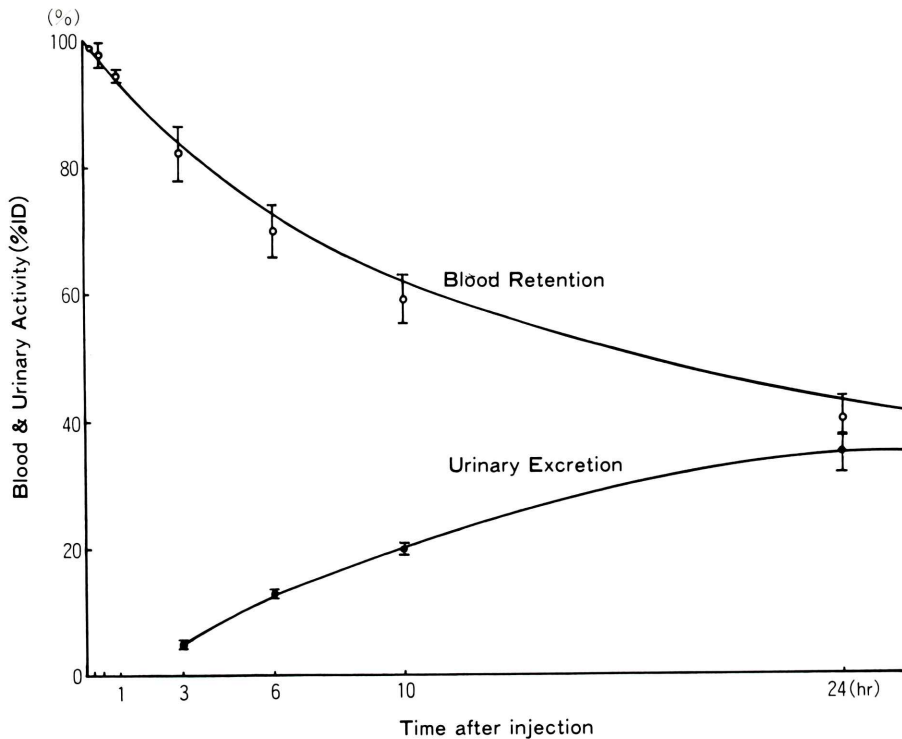


Fig. 2 Sequential changes of the blood retention and the urinary excretion of ^{99m}Tc -DTPA-HSA.

値の変化を追跡するとともに本人の同意を得た上で、第 I 相の安全性試験と同様のプロトコールで十分に放射能の減衰したテクネチウム (^{99m}Tc) で標識した本剤を用い、追加投与試験を行った。その結果、この被験者の TB 値には本剤の投与の有無にかかわらず軽度の変動があることが認められ、その変動は被験者に由来するものであり、本剤の影響ではないものと判断された。

2. 体内薬物動態

1) 血中保持率の経時的变化

健常人 3 名における本剤の血中放射能の経時的变化を、Fig. 2 に示した。本剤は投与後、二相性の消失曲線を示しながら徐々に血中から消失した。この消失曲線は次式に示す two compartment model に近似された。

$$A_B = A_0(0.3e^{-\frac{\ln 2}{4}t} + 0.7e^{-\frac{\ln 2}{35}t})$$

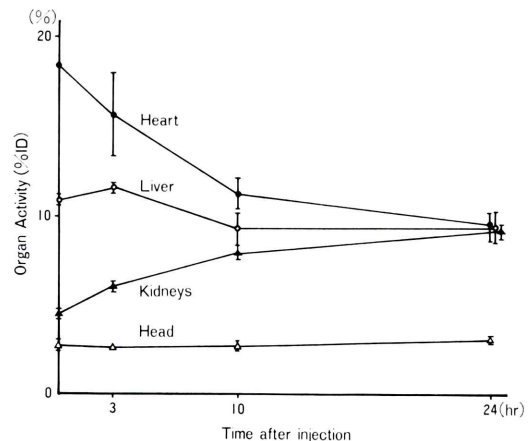


Fig. 3 Sequential changes of the %ID in the main organs after the injection of ^{99m}Tc -DTPA-HSA.

ただし、 A_B : 投与 t 時間後の血液中の本剤の放射能

A_0 : 本剤の投与放射能

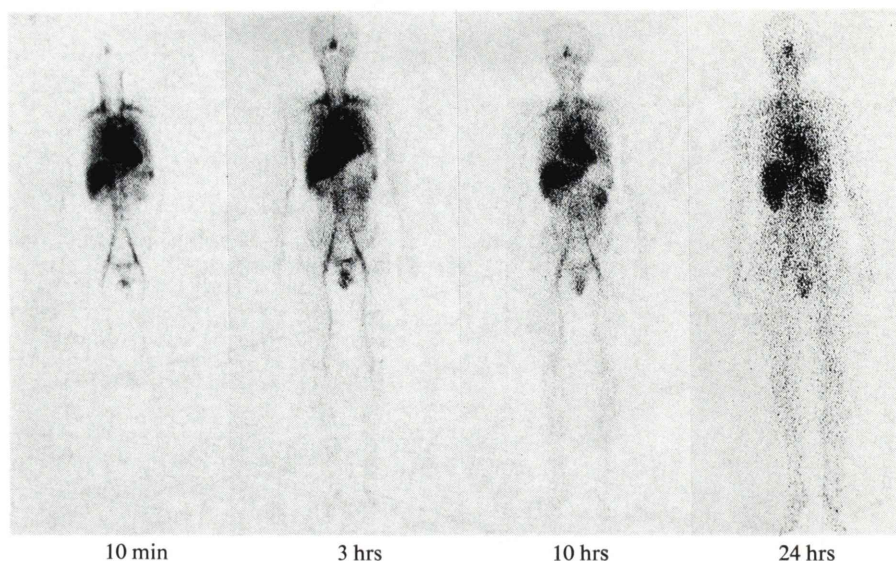


Fig. 4 Sequential whole body images after the injection of ^{99m}Tc -DTPA-HSA (anterior view).

血中半減期は早期相の投与後 1～3 時間では 10 時間、後期相の投与後 6～24 時間では 26 時間であった。

上式から求めた本剤の血中保持率は投与後 10 分で 98.9%, 30 分で 96.8%, 60 分で 93.9%, 3 時間で 83.8%, 6 時間で 72.8%, 10 時間で 62.7%, および 24 時間で 44.0% であった。

2) 尿中排泄

本剤の健常人 3 例における経時的尿中排泄率を Fig. 2 に示した。

投与後 3, 6, 10, 24 時間までの平均累積尿中排泄率はそれぞれ $6.9 \pm 0.60\%$, $12.5 \pm 0.32\%$, $19.6 \pm 0.82\%$, $34.4 \pm 4.39\%$ であった。

3) 主要臓器における経時的放射能の変化

被験者 3 例の各時間点における心、肝、腎および頭部の平均 % 投与量を Fig. 3 に示した。心における放射能は採血により求めた血中放射能にほぼ並行に減少した。腎では時間とともに徐々に増加した。肝臓では投与後 3 時間にいったん集積増加をみた後、10 時間後では減少し、その後 24 時間まではほぼ一定であった。頭部では 24 時間後まで変化しなかった。



Fig. 5 Equilibrium cardiovascular image in LAO 45° projection obtained 40 min after the injection of ^{99m}Tc -DTPA-HSA.

3. 基本的有効性の評価

本剤投与後、経時的に撮像した全身像を Fig. 4 に、投与後 40 分に LAO 45° より撮像した平衡時心プール像を Fig. 5 に示した。

全身像をみると、投与後 10 分では心血液プールが強く描出されており、また腹部大動脈や総腸骨動脈をはじめ末梢の血管までよく描出された。肝の描出もみられたが、脾および腎への集積は非常

Table 4 Absorbed radiation doses for normal subjects (rad/mCi)

Organs	Radiation doses	Organs	Radiation doses
Brain	0.004	Kidneys	0.048
Heart	0.064	Bladder wall	0.057
Lungs	0.017	Testicles	0.011
Liver	0.057	Ovarians	0.016
Spleen	0.045	Whole body	0.015

に少なく、また甲状腺、胃、その他軟部組織への集積はみられなかった。3 時間後像で腎および軟部組織への集積が若干上がるものの、その他の部位の所見は10分後像とほとんど変わらなかった。24時間後像では計数効率の低下により画質が劣化し、大血管走行を把握するのは困難であったが、心プールの形態は保たれており、甲状腺および胃の描出は終始認められなかった。

投与後40分における平衡時心プール像では心房、心室および大動脈弓が鮮明に描出され、バックグラウンドの低いシンチグラムが得られた。

4. 被曝線量

本剤の体内薬物動態に基づき、MIRD 法を用いて求めたヒト (健康人) における内部被曝線量を Table 4 に示した。

IV. 考 察

テクネチウムヒト血清アルブミン D (^{99m}Tc) 注射液は ^{99m}Tc に対し強い配位能力を有する DTPA を二官能基キレート剤として用いて²⁸⁾ 人血清アルブミンを ^{99m}Tc で標識した既調製放射性医薬品である。この標識法の応用により、従来の ^{99m}Tc -HSA にはない優れた標識率と体内における安定性を有することが動物実験にて示された²⁷⁾。これら前臨床試験成績から臨床的有用性が示唆されたため、今回本剤の第 I 相臨床試験を実施した。

本剤の安全性について検討したが、投与後の自覚症状についてはとくに問題はなかった。理学所見ではいずれの項目も正常範囲の変動であった。臨床検査値については本剤投与後 1 名の被験者で TB 値の上昇がみられたが、その後の追跡調査を含め、本被験者の TB 値には経日的な変動がある

ことが認められ、また、TB 値は食事等の影響により生理的変動があること²⁹⁾より、この TB 値の変動は本剤に起因するものではないと判断された。その他の臨床検査値異常は認められなかった。これらの結果から、本剤の安全性についてはとくに問題はないものと考えられた。

RI アンジオグラフィや血液プールシンチグラフィはアンガー型シンチレーションカメラとコンピュータの出現により、今や核医学検査の中心的位置を占めるようになった。これらの検査には従来から in vivo 標識 ^{99m}Tc -RBC もしくは ^{99m}Tc -HSA が汎用されている。

しかし、in vivo 標識 ^{99m}Tc -RBC の場合は投与された $^{99m}\text{TcO}_4^-$ に対して赤血球に結合する ^{99m}Tc の割合が低いこと^{19~22)}、 SnCl_2 と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の 2 種の薬剤を 2 回に分けて投与する必要があり、しかもこの間の投与間隔や SnCl_2 の投与量により標識率がバラつくこと^{2,21,24~26)}、投与経路中のヘパリン¹⁹⁾ や SnCl_2 ^{15,16)} の影響を受けること、また、ある種の降圧剤や強心剤¹⁷⁾およびヨード造影剤¹⁸⁾の投与されている患者では標識率が低下することなど、被験者側の要因によっても標識率が変化するなどの問題がある。

In vivo 標識 ^{99m}Tc -RBC の標識率は諸家の報告により異なり、96~99%^{2,24~26)} の高い値、81~88%^{21,22)} の低いもの、さらに 71~78% の標識率¹⁴⁾なども報告されており、前述のような理由や、キット中の SnCl_2 の力価の差などの要因が重なって標識率にバラつきが生じたものと考えられる。

一方、本邦で市販されている ^{99m}Tc -HSA キットの場合は SnCl_2 を還元剤として用い直接 ^{99m}Tc で HSA を標識しており¹⁾ (スズ還元法)、また電解分極を用いて ^{99m}Tc を還元し標識する方法³⁾ (電解法)もあるが、いずれも HSA 自体の ^{99m}Tc に対する結合能力が弱いいため、標識率、放射化学的異物の生成、体内における安定性などに問題がある^{3~13)}。

これらの欠点を克服すべく開発された本剤は、その標識率は95%以上であり、スズ還元法の ^{99m}Tc -HSA の標識率 73~93%³⁾ に勝り、電解法

の標識率 94~98%^{3,8)}と同等である。

一方、本剤の投与前の放射化学的純度は95%以上であり、スズ還元法 $^{99m}\text{Tc-HSA}$ でみられるようなスズコロイドの生成などによって生じる放射化学的純度の著しい低下(75%以下)⁴⁾はみられず、ラットの体内分布試験において $^{131}\text{I-HSA}$ と同等の高い血中保持を有することが示されている²⁷⁾。

今回検討したヒト(健常人)における本剤の血中保持率でも、投与後10分、30分、60分、3時間でそれぞれ98.9%、96.8%、93.9%、83.8%と高値であった。

これらの値は、スズ還元法の $^{99m}\text{Tc-HSA}$ の血中保持率(投与30分後で60~82%^{3,9)}、60分後で46~69%^{3,23)}、2時間後で60%¹⁵⁾)に比しはるかに高く、電解法の $^{99m}\text{Tc-HSA}$ (30分後で93~95%、60分後で90%以上³⁾)や $^{131}\text{I-HSA}$ (30分後で92%⁹⁾)と同等以上であった。

一方、*in vivo* 標識 $^{99m}\text{Tc-RBC}$ の場合は、いったん赤血球に結合した ^{99m}Tc は安定であるものの、投与された $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 量に対する赤血球に結合した ^{99m}Tc 量の割合は、70~85%¹⁹⁻²²⁾と低く、また58~92%のバラつきがあった²⁰⁾との報告もある。

本剤のヒト(健常人)における血中消失は二相性を示し、その半減期は早期相(投与後1~3時間)で10時間、後期相(6~24時間)で26時間であった。これはスズ還元法の $^{99m}\text{Tc-HSA}$ の4.6時間¹⁰⁾よりはるかに長く、*in vivo* 標識 $^{99m}\text{Tc-RBC}$ の18~29時間^{10,15,22)}に近いものであった。

本剤の尿中排泄(3時間後で6.9%)は、 $^{99m}\text{Tc-HSA}$ の12.5%より低く、*in vivo* 標識 $^{99m}\text{Tc-RBC}$ の5.5%(いずれも2.5時間後)¹⁰⁾に近いものであった。

従来の $^{99m}\text{Tc-HSA}$ の経時的イメージは、投与直後でも軟部組織の放射能が高く、3時間後では *target/non-target* 比が著しく低下する¹³⁾。本剤の経時的イメージは、3時間後像でも末梢血管の走行が描出され、胃や甲状腺の描出や、腹部での放射能の増加は24時間後まで終始みられなかった。これは本剤の体内での安定性を示唆するものであ

り、またラットで検討された投与後5分、30分、2時間の放射化学的異物がいずれの時点でも5%以下であったという結果²⁷⁾を反映したものと考えられる。

得られた薬物動態に基づき、MIRD法³⁰⁻³³⁾から算出された本剤のヒト(健常人)における内部被曝線量は他の $^{99m}\text{Tc-HSA}$ ^{34,35)}と大差なく、通常の核医学検査の範囲内であった。

市販キットの $^{99m}\text{Tc-HSA}$ と *in vivo* 標識 $^{99m}\text{Tc-RBC}$ を比較した従来の報告では、心プールイメージング製剤として後者を推奨している¹⁰⁻¹⁵⁾。しかし、本剤は従来の市販キットに比し標識率が高く、体内で安定しており、血中保持率も *in vivo* 標識 $^{99m}\text{Tc-RBC}$ と同等以上であること、しかも1回の静注で検査が可能であること、このため検査時間が短縮され、副作用もなく安全に施行することなどから、血液動態を利用した各種血管系の核医学検査への臨床応用が期待された。

V. 結 語

1) 健常男子3名におのおの本剤10 mCiを投与し、本剤の安全性および放射性医薬品としての基本的有効性を評価した。

2) 本剤の投与前後に施行された安全性の検討のための検査では、いずれにおいても明らかに本剤に起因すると考えられる検査値異常や副作用はみられず、本剤が安全であることが示唆された。

3) 本剤の血中消失および体内動態の検討結果より、本剤の血中保持率は十分に高く、本剤の体内での高い安定性が示唆された。

4) 本剤の健常人における被曝線量は一般的な核医学検査の範囲内であり、とくに問題はないと考えられた。

5) 本剤によるシンチグラムは明瞭な血液プール像を示し、本剤は血液動態を利用した各種血管系の核医学検査での有効性が示唆された。

文 献

- 1) Eckelman WC, Meinken G, Richards P: $^{99m}\text{Tc-Human Serum Albumin}$. *J Nucl Med* 12: 707-710, 1971

- 2) Pavel DG, Zimmer AM, Patterson VN: In Vivo Labeling of Red Blood Cells with ^{99m}Tc : A New Approach to Blood Pool Visualization. *J Nucl Med* **18**: 305-308, 1977
- 3) Millar AM, Hannan WJ, Sapru RP, et al: An Evaluation of Six Kits of Technetium 99m Human Serum Albumin Injection for Cardiac Blood Pool Imaging. *Eur J Nucl Med* **4**: 91-94, 1979
- 4) Muller T: Quality control of commercial ^{99m}Tc -human albumin kits. *Eur J Nucl Med* **10**: 551-553, 1985
- 5) Pettit WA, DeLand FH, Pepper GH, et al: Characterization of Tin-Technetium Colloid in Technetium-Labeled Albumin Preparations. *J Nucl Med* **19**: 387-392, 1978
- 6) Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Pollina R, et al: Radiochemical Analysis of Tc-99m Human Serum Albumin with High-Pressure Liquid Chromatography: Concise Communication. *J Nucl Med* **23**: 326-329, 1982
- 7) Kristensen K: Biodistribution in rats of ^{99m}Tc -labelled human serum albumin. *Nucl Med Commun* **7**: 617-624, 1986
- 8) Nusynowitz ML, Straw JD, Benedetto AR, et al: Blood Clearance Rates of Technetium-99m Albumin Preparations: Concise Communication. *J Nucl Med* **19**: 1142-1145, 1978
- 9) Yang SSL, Nickoloff EL, McIntyre PA, et al: Tc-99m Human Serum Albumin: A Suitable Agent for Plasma Volume Measurements in Man. *J Nucl Med* **19**: 804-807, 1978
- 10) Atkins HL, Klopfer JF, Ansari AN, et al: A Comparison of Tc-99m-labeled Human Serum Albumin and In Vitro Labeled Red Blood Cells for Blood Pool Studies. *Clin Nucl Med* **5**: 166-169, 1980
- 11) Thrall JH, Freitas JE, Swanson D, et al: Clinical Comparison of Cardiac Blood Pool Visualization with Technetium-99m Red Blood Cells Labeled In Vivo and with Technetium-99m Human Serum Albumin. *J Nucl Med* **19**: 796-803, 1978
- 12) Dahlström JA, Carlsson S, Lilja B, et al: Cardiac Blood Pool Imaging—A Clinical Comparison between Red Blood Cells Labeled with ^{99m}Tc in vivo and in vitro and ^{99m}Tc -Labeled Human Serum Albumin. *Nucl Med* **18**: 271-273, 1979
- 13) Fordham EW, Ali A, Turner PA, et al: Atlas of total body radionuclide imaging. pp. 1540-1545, HARPER & ROW, PUBLISHERS, Inc, Philadelphia, 1982
- 14) Neumann P, Schicha H, Schürnbrand P, et al: Visualizing Cardiac Blood Pool: Comparison of Three Labeling Methods. *Eur J Nucl Med* **8**: 463-466, 1983
- 15) Ponto JA: Choosing a Radiopharmaceutical for Cardiac Blood Pool Imaging. *J Nucl Med Tech* **9**: 150-153, 1981
- 16) 植橋 晋一, 湯田 逸雄, 中村 実, 他: In vivo 標識 ^{99m}Tc -赤血球の標識率を異常に低下させる誘因の検討——特に, 3 方活栓中に残留する Sn-PYP 溶液が及ぼす影響——. *核医学* **23**: 505-511, 1986
- 17) Lee H, Wexler JP, Scharf SC, et al: Pharmacologic Alterations in Tc-99m Binding by Red Blood Cells: Concise Communication. *J Nucl Med* **24**: 397-401, 1983
- 18) Tatum JL, Burke TS, Hirsch JI, et al: Pitfall to Modified In Vivo Method of Technetium-99m Red Blood Cell Labeling Iodinated Contrast Media. *Clin Nucl Med* **8**: 585-587, 1983
- 19) Hegge FN, Hamilton GW, Larson SM, et al: Cardiac Chamber Imaging: A Comparison of Red Blood Cells Labeled with Tc-99m In Vitro and In Vivo. *J Nucl Med* **19**: 129-134, 1978
- 20) Jones AG, Davis MA, Uren RG, et al: Comparison of four stannous compounds for in vivo red cell labeling with ^{99m}Tc . *Nuklearmedizin, Standund Zukunft*. Schmidt HAE, Worlring M (eds), Stuttgart, New York: Schattauer, pp. 171-174
- 21) Zimmer AM, Pavel DG, Karesh SM: Technical Parameters of In Vivo Red Blood Cell Labeling with Technetium-99m. *Nucl Med* **18**: 241-245, 1979
- 22) Hamilton RG, Alderson PO: A Comparative Evaluation of Techniques for Rapid and Efficient In Vivo Labeling of Red Cells with [^{99m}Tc]Per-technetate. *J Nucl Med* **18**: 1008-1011, 1977
- 23) Callahan RJ, McKusick KA, Lamson M, et al: Technetium-99m-Human Serum Albumin: Evaluation of A Commercially Produced Kit. *J Nucl Med* **17**: 47-49, 1976
- 24) 林田孝平, 西村恒彦, 植原敏男, 他: in vivo 標識 ^{99m}Tc -赤血球における標識率の検討——RI アンジオグラフィにおける応用——. *核医学* **18**: 495-501, 1981
- 25) 平木辰之助, 片山昌春, 安東逸子, 他: 塩化第一スズを用いた ^{99m}Tc による in vivo 赤血球標識法の基礎的研究. *核医学* **19**: 399-408, 1982
- 26) Kato M: In Vivo Labeling of Red Blood Cells with Tc-99m with Stannous Pyridoxylidene-aminates. *J Nucl Med* **20**: 1071-1074, 1979
- 27) 白神宜史, 松本康浩, 山内優子, 他: 心プールスキヤニング剤 ^{99m}Tc -DTPA-HSA {テクネチウムヒト血清アルブミン D (^{99m}Tc)} 注射液の開発. *核医学* **24**: 475-478, 1987
- 28) Hnatowich DJ, Layne WW, Childs RL: The Preparation and Labeling of DTPA-Coupled Albumin. *Int J Appl Radiat Isot* **33**: 327-332, 1982

- 29) 茂手木皓喜：黄疸指数とビリルビン，正常値. pp. 102-103, 医学書院, 1983
- 30) MIRD Pamphlet No. 5: J Nucl Med (Suppl 3) 1969
- 31) MIRD Pamphlet No. 10: New York, 1975, Society of Nuclear Medicine
- 32) MIRD Pamphlet No. 11: New York, 1975, Society of Nuclear Medicine
- 33) MIRD Pamphlet No. 13: J Nucl Med 22: 65-71, 1981
- 34) 放射性医薬品・核医学機器便覧. p. 11, 実業公報社, 1982
- 35) 放射性医薬品・核医学機器便覧. p. 45, 実業公報社, 1982