

## 《原 著》

腎動態イメージング剤  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 注射液の第1相臨床試験

——健常成人男子における安全性および体内動態の検討——

池窪 勝治\* 日野 恵\* 伊藤 秀臣\* 山本 和高\*\*  
鳥塚 莞爾\*\*\*

**要旨** 腎動態シンチグラフィ用製剤として開発された  $^{99m}\text{Tc}$ -メルカプトアセチルグリシルグリシン ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) 注射液(以下、本剤)の安全性および体内動態を検討するために、健常成人男子3名を対象に第1相臨床試験を実施した。投与量はいずれも 370 MBq であった。本剤に起因すると考えられる副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 は静脈内投与後、急速に腎に集積し、速やかに尿中に排泄された。全身像において肝臓、胆のうおよび腸管の描出が認められたが、集積率はいずれの臓器でも投与量の 2% 以下と低く、本剤により腎/バックグラウンド比が高い良好なシンチグラムおよびレノグラムが得られた。本剤による吸収線量は  $^{123}\text{I}$ -OIH、 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と比較して低かった。以上、本剤は安全性に問題はなく、腎動態シンチグラフィ用製剤に適した薬物動態を示したことから、腎・尿路疾患の診断に有用な放射性医薬品であることが示唆された。

(核医学 30: 507-516, 1993)

## I. はじめに

腎排泄性の放射性医薬品を用いた腎動態シンチグラフィは、薬剤が腎に集積し尿路系に排泄される様相を経時的な画像および時間放射能曲線(レノグラム)により評価することができ、腎実質機能および尿路の通過状態の診断に有用である<sup>1)</sup>。

$^{99m}\text{Tc}$ -メルカプトアセチルグリシルグリシン ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) は、Fritzberg ら<sup>2)</sup>により腎動態シンチグラフィ用製剤として開発された放射性医薬品である。 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 は  $^{131}\text{I}$ -ヨウ化ヒプル酸ナトリウム ( $^{131}\text{I}$ -OIH) に類似した薬物動態を示し、また、テクネチウム標識であるために

良好な動態イメージが得られることから、腎機能診断用放射性医薬品としての有効性が示されている<sup>2,3)</sup>。

標識操作が不要な既標製剤である  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 注射液(以下、本剤)は、日本メジフィジックス株式会社により開発された。非臨床試験の成績から、本剤は安全性に問題はなく、腎機能診断薬に適した薬物動態を有することが示唆された。

今回、健常成人男子を対象とし、ヒトにおける安全性および体内動態の検討を目的とした第1相臨床試験を、平成4年3月に神戸市立中央市民病院で実施したので報告する。

## II. 対象および方法

## 1. 対象

自発的に本試験への参加を志願した健常成人男子に、本剤の非臨床試験結果に基づいた安全性と有効性、本試験の目的および内容を十分に説明した後、医師による診察、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、胸部X線検査、超音波によ

\* 神戸市立中央市民病院核医学科

\*\* 福井医科大学放射線科

\*\*\* 福井医科大学

受付: 4年12月18日

最終稿受付: 5年2月22日

別刷請求先: 神戸市中央区港島中町4-6 (〒650)

神戸市立中央市民病院核医学科

池窪 勝治

る残尿の有無の検査<sup>4)</sup> および心電図検査を施行し、いずれの検査でも本試験の対象として不適当と考えられる異常所見が認められなかった3名を対象とした。被験者の年齢は  $28.0 \pm 2.3$  歳 (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様) (26~31 歳)、体重は  $63.5 \pm 1.1$  kg (62.0~64.5 kg)、身長は  $167.7 \pm 2.6$  cm (164~170 cm) であった。

なお、本試験の実施に際し、医療機関の治験審査委員会の承認を得るとともに、被験者には本試験への参加について、文書で自由意志による同意を得た。

## 2. 試験薬剤

試験薬剤の  $^{99m}\text{Tc}$ -メルカプトアセチルグリシルグリシン注射液(開発コード: NMG38)注射液、日本メジフィジックス株式会社製)は1バイアル(1 ml)中、担体として MAG3 0.15 mg およびテクネチウム- $99m$  として検定日時において 370 MBq、また、還元剤として無水塩化第一ズズ 0.045 mg および安定剤としてアスコルビン酸 5 mg を含む。

## 3. 投与量および投与方法

本剤投与当日の朝食を絶食とし、投与 30 分前に水 250 ml を摂取させ、投与直前に排尿の後、安静、仰臥位にて本剤 370 MBq を静脈内に 1 回投与した。また、本剤投与後 90 分に水 250 ml を摂取させた。

## 4. 安全性の検討

本剤投与前および投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、3 時間、6 時間および 24 時間に医師による診察および理学的検査(血圧、脈拍数、体温、

呼吸数の測定)を行い、また、本剤投与前、投与後 24 時間および 1 週間に Table 1 に示す臨床検査を実施した。

## 5. 体内動態の検討

### 1) 血中放射能の測定

本剤投与後 6 分までは 1 分ごとに、その後 8 分、10 分、12 分、14 分、20 分、30 分、45 分、60 分、90 分、3 時間、6 時間および 24 時間に採血を行い、全血 1 ml 中の放射能量をウェル型シンチレーションカウンタで測定した。また、被験者の身長および体重から小川らの式<sup>5)</sup>を用いて循環血液体量を算出し、血中放射能量を % 投与量(以下、%ID)として表した。

### 2) 尿中排泄率の測定

本剤投与後 0~30 分、30~90 分、90 分~3 時間、3~6 時間および 6~24 時間の蓄尿を行い、尿量および尿中に排泄された放射能量から、尿中排泄率を %ID として算出した。

### 3) 腎臓における経時的放射能の測定

被験者を仰臥位とし、低エネルギー汎用型コリメータを装着した GE 社製 Starcam 400 AC/T カメラを用い、後面から検出器を指向させ、本剤投与直後から 30 分までデータを収集した。腎臓および膀胱に腎心領域(ROI)を設定し、左右腎および膀胱における時間放射能曲線(レノグラム)を作成した。また、本剤投与直後から 3 秒ごとに 20 フレーム(1 分間)の連続画像(血流像)、および 30 分までの 1 分/フレームの経時画像を得た。

### 4) 全身の経時的放射能分布の測定

GE 社製 Starcam 500 A/T カメラを用い、本剤

Table 1 Clinical laboratory test items for safety evaluation

Vital signs	Blood pressure, Heart rate, Body temperature, Respiratory rate
Hematological examinations	Red blood cell, Hemoglobin, Hematocrit, Leukocytes, Leukogram, Platelets, Erythrocyte sedimentation rate
Biochemical examinations	Total protein, Albumin, A/G, Al-P, GOT, GPT, $\gamma$ -GTP, T-chol, LDH, Total bilirubin, Direct bilirubin, Urea nitrogen, Uric acid, Serum creatinine, Na, Cl, K, Ca
Urinary examinations	Appearance, Specific gravity, Urinary sediment, Qualitative analysis (pH, Glucose, Protein, Bilirubin, Urobilinogen, Ketone body, Occult blood)

Table 2 Clinical laboratory test values out of reference values

Item	Reference value	Subject	In screening	Pre-injection	24 hrs post-injection	1 week post-injection
Leukocytes	4,500–8,500 (/mm <sup>3</sup> )	C	6,200	4,700	5,200	4,100 ↓
Eosinophil	2–4 (%)	A	4	4	1 ↓	0 ↓
Neutrophil	50–65 (%)	A	45 ↓	40 ↓	71 ↑	62
Lymphocyte	30–40 (%)	A	38	53 ↑	26 ↓	31
Na	135–147 (mEq/l)	A	140	142	140	149 ↑
Ca	8.5–10.4 (mEq/l)	B	9.9	9.9	9.5	10.9 ↑
		C	10.6 ↑	10.4	10.2	10.6 ↑

投与後 30 分, 90 分, 3 時間, 6 時間および 24 時間に, 撮像直前に排尿後, 前面および後面から全身像を撮像し, ROI を設定することにより, 主要臓器における放射能量を測定した.

### 5) 代謝物の検索

本剤投与後 2 分, 5 分, 10 分および 30 分に静脈血 2 ml を採血するとともに, 30 分, 90 分および 3 時間に採尿し, 薄層クロマトグラフィおよび濾紙クロマトグラフィにより血清中および尿中ににおける放射能成分を分析した.

また, 本剤投与後 2 分, 5 分, 10 分および 30 分における本剤の血清中のタンパク結合率を限外濾過法および電気泳動法により測定した.

### 6. 吸収線量の算出

得られた薬物動態の結果に基づき, 健常人における吸収線量を MIRD 法により算出した.

## III. 成 績

### 1. 安全性の検討

全例において本剤投与前後に自・他覚症状の異常はみられなかった. 理学的検査については, いずれも生理的変動域内の変化であった.

臨床検査において, 基準値から外れた検査項目の一覧を Table 2 に示す. 被験者 C において本剤投与 1 週間後に白血球数が  $4,100/\text{mm}^3$  に減少したが (投与前  $4,700/\text{mm}^3$ , 投与 24 時間後  $5,200/\text{mm}^3$ , 基準値  $4,500\sim8,500/\text{mm}^3$ ), 白血球分画に

異常は認められることから, 生理的変動域内の変化と考えられた. また, 他の項目についても基準値からわずかに外れた程度で, 生理的変動域内であり, 本剤による臨床検査値の異常変動はないと考えられた.

### 2. 体内動態の検討

#### 1) 血中放射能の経時的変化および累積尿中排泄率

本剤の血中放射能の経時的变化を Fig. 1 に示す. 本剤投与後の血中放射能の残存率 (%ID) は投与後 5 分で  $32.4\pm2.2\%$  (平均値±標準偏差, 以下同様), 10 分で  $20.3\pm2.0\%$ , 30 分で  $6.8\pm0.7\%$  と急速に血中から消失した. 本剤の血中消失は 2 相性を示し,  $\alpha$  相の血中消失半減期は  $3.2\pm0.5$  分,  $\beta$  相の血中消失半減期は  $18.6\pm4.8$  分であった.

尿中への累積排泄率を Fig. 2 に示す. 本剤の累積尿中排泄率は投与後 30 分で  $76.8\pm0.4\%$ , 90 分で  $91.7\pm0.1\%$ , 3 時間で  $95.9\pm0.2\%$ , 6 時間で  $97.1\pm1.0\%$  および 24 時間で  $98.0\pm1.0\%$  であり, 本剤の大部分が投与後 30 分以内に尿中に排泄されることが示された.

#### 2) 全身の放射能の経時的変化

本剤投与後 30 分, 90 分, 3 時間および 6 時間に撮像した全身像 (前面像) の 1 例を Fig. 3 に示す. 投与後 30 分および 90 分の全身像で腎臓および膀胱が強く描出された. それ以外にも肝臓および胆のうが描出され, また, 投与後 3 時間では腸

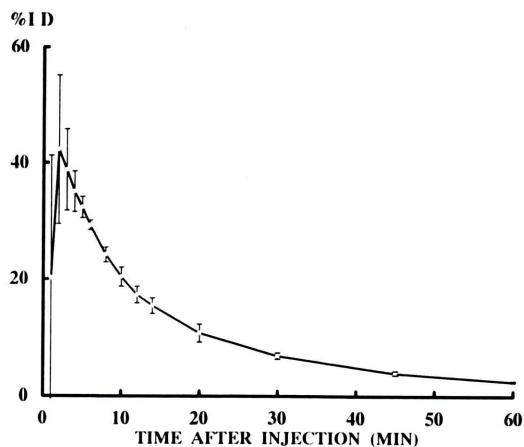


Fig. 1 Sequential changes in radiactivity in the blood.

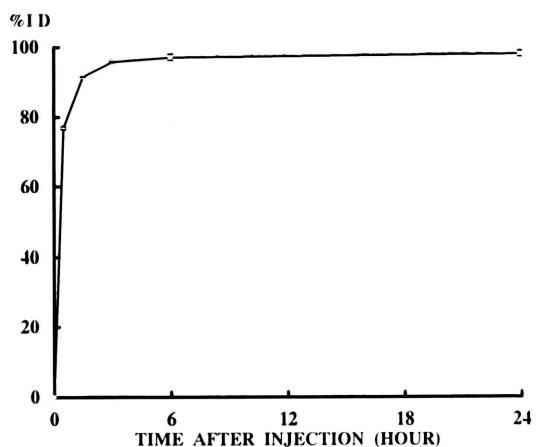


Fig. 2 Sequential changes in radioactivity in the urine.

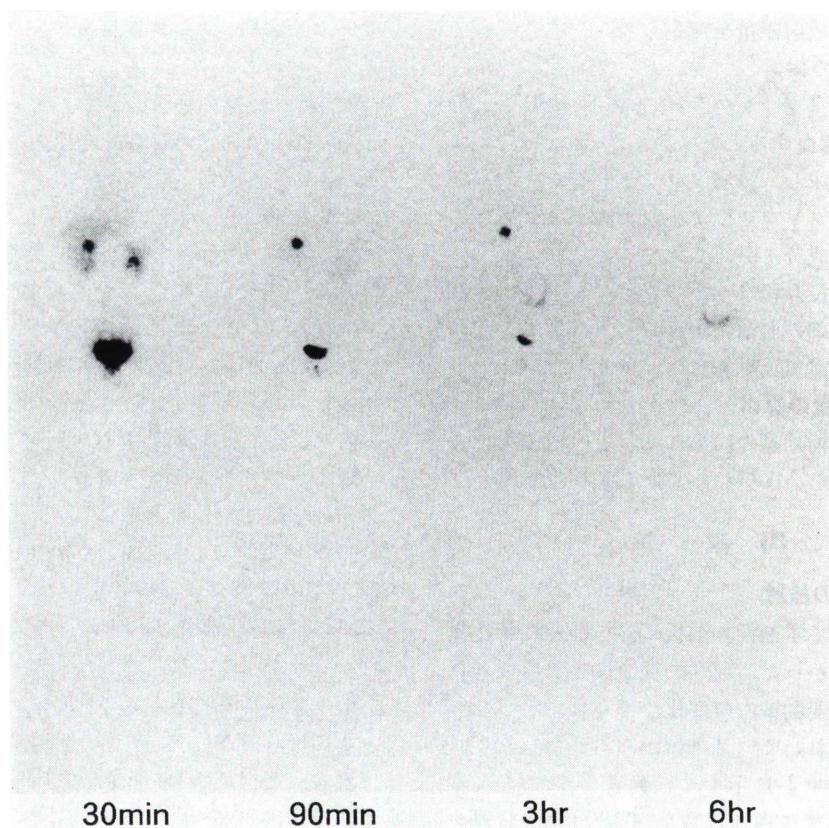


Fig. 3 Whole body images obtained at 30 min, 90 min, 3 hrs and 6 hrs after administration.

管が描出された。しかし、遊離の  $^{99m}\text{Tc}$  が集積しやすい甲状腺、唾液腺等の臓器は描出されなかつた。

なお、本剤投与後 24 時間にも全身像を撮像したが、バックグラウンドと同一レベルであった。

全身像に ROI を設定して求めた主要臓器における放射能分布の経時的变化を Fig. 4 に示す。腎における放射能分布は、投与後 30 分、90 分および 3 時間でそれぞれ  $1.76 \pm 0.13\%$ 、 $0.63 \pm 0.11\%$  および  $0.25 \pm 0.04\%$  といずれも低値であり、30 分以降の腎における放射能の残存はわずかであつた。肝への集積は投与後 30 分で  $1.19 \pm 0.30\%$  と最大であった。全身像において胆のうが強く描出されたが、集積は最大（投与後 90 分および 3 時間）でも  $0.20\%$  とわずかであった。

### 3. 腎動態画像の検討

投与後 1 分までの血流画像（3 秒／フレーム）および 1 分から 16 分までの経時画像（1 分／フレーム）の代表例をそれぞれ Fig. 5 および Fig. 6 に示す。投与後約 16 秒で下行大動脈が描出され、ほぼ同時に放射能は両腎へ均等に移行し、その後 1 分まで腎内に留まつた。投与後 1 分では放射能は左右対称に腎皮質に限局しているが、その後、

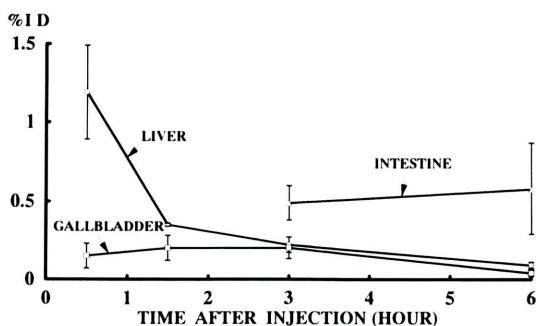
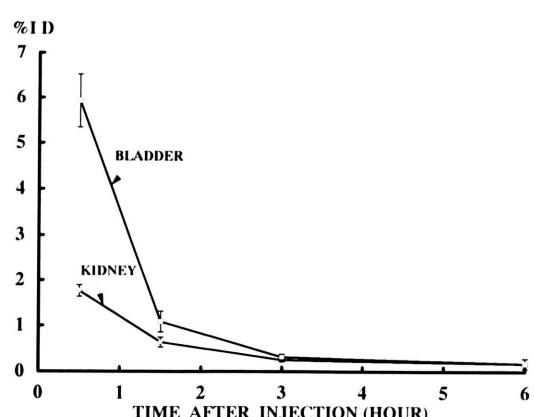


Fig. 4 Sequential changes in radioactivity in the main organs. (upper: bladder and kidney, lower: liver, gallbladder and intestine)

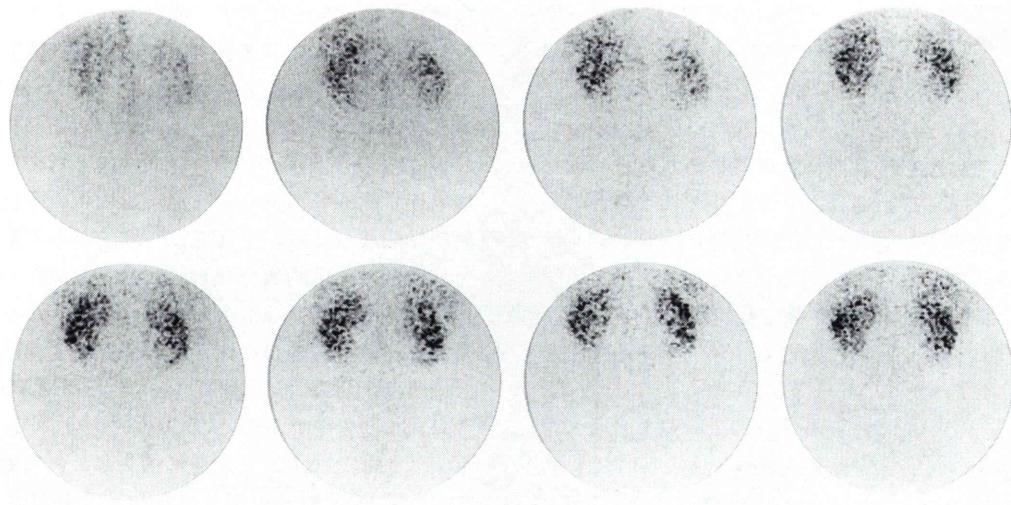


Fig. 5 Renal images obtained in the posterior view at three second intervals following intravenous administration of 370 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3.

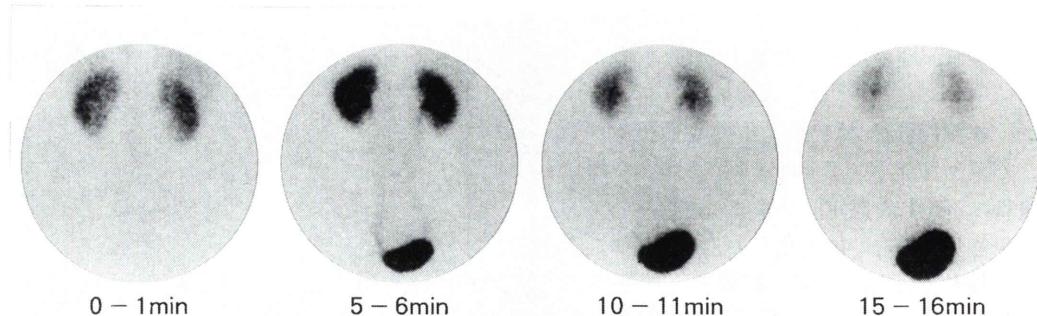


Fig. 6 Renal images obtained in the posterior view at one minute intervals following intravenous administration of 370 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3.

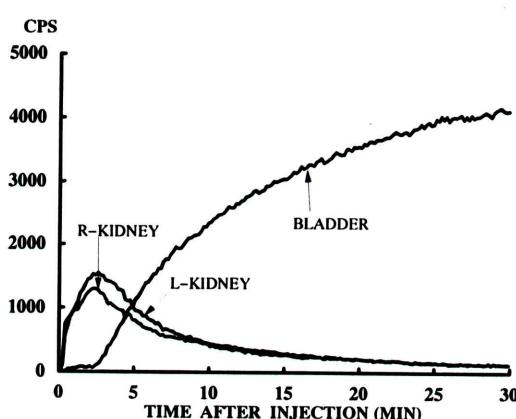


Fig. 7 Time activity curves in both kidneys and bladder.

腎杯・腎孟へ移行し、尿管～膀胱の抽出がみられた。本剤は投与後急速に腎臓へ集積した後、速やかに尿路系へ排泄され、また、いずれの画像でも血中や腹部の放射能は低く、良好な画質のシンチグラムが得られることが示された。

#### 4. 腎臓における放射能の経時的変化

腎臓および膀胱におけるレノグラムの1例をFig. 7に示す。

腎臓での放射能はシンチグラムで示される本剤の体内動態を反映して投与後速やかに増加し、腎での最高カウントに達する時間( $T_{\max}$ )は、3例において左腎で  $175.0 \pm 16.3$  秒、右腎で  $168.3 \pm 20.5$  秒であり、その後速やかに減少し、各腎のカウン

トが最高カウントから半減するまでの時間( $T_{1/2}$ )は左腎で  $226.7 \pm 12.5$  秒、右腎で  $226.7 \pm 17.0$  秒であった。

また、腎における放射能の減少に伴って膀胱における放射能は増加し、本剤は腎臓に集積した後、速やかに膀胱に排泄されることが示された。

#### 5. 血清中および尿中代謝物の検討

##### 1) 血清中の放射化学的成分

本剤投与後2分、5分、10分および30分における血清中の放射化学的成分の分析結果について、投与量に対する各成分の割合(%ID)、および各時点での血中放射能を100%とした場合の割合(存在比)をTable 3に示す。薄層クロマトグラフィおよび濾紙クロマトグラフィによる分析結果から、3種の放射化学的成分、すなわち、 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3、アスコルビン酸テクネチウム-99m(以下、 $^{99m}\text{Tc}$ -AA)および $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3の異性体と考えられる放射化学的成分が認められた。これらの3種の放射化学的成分は、いずれも投与以前から本剤に含まれる放射化学的成分であり、その血清中の存在比は経時に異なるものの、投与に供した本剤の放射化学的成分の存在比からの著しい変化はみられなかった。また、血清中の $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3の%IDは投与後2分および30分でそれぞれ平均40.6%および6.1%と急速に消失したのに対し、 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3以外の成分は投与後2分および30分でそれぞれ平均1.7%および0.7%と、 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3に比べ緩徐に消失した。

Table 3 Radiochemical components in serum

Time after injection	% ID of radioactivity in serum	$^{99m}\text{Tc}$ -MAG3		$^{99m}\text{Tc}$ -AA <sup>1)</sup> and $^{99m}\text{Tc}$ -isomer <sup>2)</sup>	
		% ID <sup>3)</sup>	% in serum <sup>4)</sup>	% ID <sup>3)</sup>	% in serum <sup>4)</sup>
2 min	42.3±19	40.6±16	95.3±3.1	1.7±0.7	4.7±3.1
5 min	32.4±2.2	30.1±2.2	95.3±2.1	1.5±0.7	4.7±2.1
10 min	20.3±2.0	19.4±1.8	95.3±1.5	1.0±0.4	4.7±1.5
30 min	6.8±0.7	6.1±0.6	90.3±1.2	0.7±0.1	9.7±1.2

1)  $^{99m}\text{Tc}$ -AA:  $^{99m}\text{Tc}$ -ascorbic acid2)  $^{99m}\text{Tc}$ -isomer: A radiochemical component estimated as an isomer of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3

3) % ID: Percentage of radioactivity, taken the injected dose as 100%

4) % in serum: Percentage of radioactivity, taken the radioactivity at each time point as 100%

Table 4 Radiochemical components in urine

Time after injection	% ID of radioactivity in urine	$^{99m}\text{Tc}$ -MAG3		$^{99m}\text{Tc}$ -AA <sup>1)</sup> and $^{99m}\text{Tc}$ -isomer <sup>2)</sup>	
		% ID <sup>3)</sup>	% in urine <sup>4)</sup>	% ID <sup>3)</sup>	% in urine <sup>4)</sup>
0-30 min	76.8±0.5	76.1±0.5	99.0±0.0	0.8±0.0	1.0±0.0
30-90 min	14.9±0.4	14.7±0.5	98.7±0.6	0.2±0.1	1.3±0.6
90-180 min	4.2±0.3	4.0±0.2	96.0±3.5	0.2±0.2	4.0±3.5

1)  $^{99m}\text{Tc}$ -AA:  $^{99m}\text{Tc}$ -ascorbic acid2)  $^{99m}\text{Tc}$ -isomer: A radiochemical component estimated as an isomer of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3

3) % ID: Percentage of radioactivity, taken the injected dose as 100%

4) % in urine: Percentage of radioactivity, taken the radioactivity at each time point as 100%

Table 5 Radiation dose from  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 calculated by MIRD method, compared with those from  $^{123}\text{I}$ -OIH and  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA

Organs	$^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 (mGy/MBq)	$^{123}\text{I}$ -OIH (mGy/MBq)	$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (mGy/MBq)
Liver	0.00060	0.00038	—
Gallbladder	0.0017	—	—
Spleen	0.00047	0.00082	—
Red marrow	0.00085	0.0025	0.0028
Small intestine	0.0021	0.0032	—
Upper large intestine	0.0030	0.0025	—
Lower large intestine	0.0031	0.0075	—
Kidneys	0.0028	0.0064	0.0059
Urinary bladder wall	0.029	0.20	0.038
Testes	0.0010	0.0046	0.0024
Ovaries	0.0020	0.0073	0.0035
Total body	0.00063	—	0.0020

## 2) 尿中放射化学的成分

尿中の放射化学的成分の分析結果を Table 4 に示す。放射化学的成分に占める  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 の存在比は、投与後 30 分、90 分および 180 分でそれぞれ 99.0%、98.7% および 96.0% であり、尿中の放射化学的成分のほとんどが  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3

の未変化体であることが示された。

## 3) 血清たん白質との相互作用

本剤と血清たん白質との結合率は、限外濾過法では 80~90%，電気泳動法では 2% 以下であった。

これらの結果から、本剤は投与後、体内でほとんど代謝を受けることがなく、速やかに血中から腎へ移行し、尿中に排泄されることが示された。

### 6. 吸収線量の算出

健常人における本剤の体内動態から MIRD 法を用いて算出した本剤の吸収線量を、<sup>123</sup>I-ヨウ化ヒプル酸ナトリウム (<sup>123</sup>I-OIH) および <sup>99m</sup>Tc-ジエチレントリアミン五酢酸 (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) の吸収線量<sup>6,7)</sup> とともに Table 5 に示す。腎、骨髓および生殖腺における単位放射能 (MBq)あたりの本剤による吸収線量は、<sup>123</sup>I-OIH および <sup>99m</sup>Tc-DTPA と比較して低値であった。

## IV. 考 察

腎動態シンチグラフィに用いられている放射性医薬品として、従来より <sup>99m</sup>Tc-DTPA、<sup>123</sup>I-OIH および <sup>131</sup>I-OIH が用いられてきた。これらの放射性医薬品を用いれば、ガンマカメラレノグラフィのみならず、糸球体濾過率 (GFR) や有効腎血漿流量 (ERPF) の測定も可能である<sup>8)</sup>。

<sup>99m</sup>Tc-DTPA は <sup>99m</sup>Tc の放出ガンマ線エネルギーが核医学イメージングに適していること、および物理的半減期が短く大量投与が可能であることから、画質の良好な画像が得られる。しかし、糸球体で濾過されるのみで、尿細管から分泌されないため、腎での抽出率は OIH の約 1/4 と低く、腎機能の低下した症例においては腎/バックグラウンド比が低くなるという欠点を有する<sup>9,10)</sup>。

一方、OIH は ERPF の測定に用いられるパラアミノ馬尿酸の類似化合物であり、主に尿細管から分泌され、腎における 1 回通過時の摂取率は約 80% と高く、腎/バックグラウンド比の高い画像が得られる<sup>9,10)</sup>。しかし、<sup>131</sup>I-OIH は <sup>131</sup>I の物理学的特性が核医学イメージングに適さない。一方、<sup>123</sup>I は <sup>131</sup>I に比し物理学的特性が核医学検査に適し、良好な動態画像が得られるものの、画質の良好な腎血流像を得るのに十分な放射能を投与するのは困難である。

このような背景から、優れた <sup>99m</sup>Tc の物理学的特性および OIH に類似した薬物動態を兼ね備え

た <sup>99m</sup>Tc 標識放射性医薬品の開発が望まれていた<sup>10)</sup>。 <sup>99m</sup>Tc-MAG3 はこの条件を満たす製剤として、Fritzberg らにより開発された放射性医薬品であり<sup>2)</sup>、大部分が尿細管から分泌され、OIH と同等のレノグラムカーブが得られることが報告されている<sup>11~13)</sup>。現在、欧米において、ベンザイル-MAG3 が用時調製のキット製剤としてマリンクロット社から供給されているが、標識の際に加熱する必要があり<sup>3)</sup>、標識操作が煩雑である。

今回、標識操作を必要とせず、担体にベンザイル基を有さない <sup>99m</sup>Tc-MAG3 の既標識注射剤が日本メリフィジックス株式会社により開発された。本剤の臨床的有用性を検討するにあたり、ヒトにおける安全性および体内動態を検討する目的で、健常成人男子を対象として第 1 相臨床試験を行った。

### 1. 安全性

本剤の安全性の検討結果から、本剤に起因すると考えられる自・他覚症状の変化および臨床検査値の異常変動は認められず、本剤の安全性については問題ないと考えられた。

### 2. 体内動態

本剤は静脈内投与後、急速に血中から消失し、腎に集積した後、尿路系から排泄された。また、本試験で得られた本剤の尿中排泄率は諸家の報告<sup>12,14)</sup>と同様であった。

全身像において、腎臓および膀胱のほか、肝臓、胆のうおよび腸管が描出された。これらの臓器における最大 %ID は、肝臓で  $1.19 \pm 0.03\%$  (60 分後)、胆のうで  $0.20 \pm 0.08\%$  (90 分後) および腸管で  $0.58 \pm 0.29\%$  (6 時間後) と低値であった。通常の検査では、投与後 30 分以内に相対的に高い放射能が集積する腎および膀胱を中心に撮像することを考慮すると、これらの臓器への集積は腎機能評価には、特に問題はないと考えられた。

### 3. 腎動態画像

全例において明瞭な腎血流画像および経時画像が得られた。また、血中および腹部における放射能は十分低く、診断の障害となるような肝臓、胆のうおよび腸管の描出はみられなかった。

また、本剤により、収集カウント数が高く、統計ノイズの少ないレノグラムカーブが得られた。本剤の  $T_{max}$  (左腎  $175.0 \pm 16.3$  秒、右腎  $168.3 \pm 20.5$  秒)、 $T_{1/2}$  (左腎  $226.7 \pm 12.5$  秒、右腎  $226.7 \pm 17.0$  秒) は、OIH による正常レノグラムの  $T_{max}$  (2~4 分)、 $T_{1/2}$  (10 分以内)<sup>15)</sup> と同様の値であり、本剤の薬物動態は OIH と類似していることが示唆された。

#### 4. 血中および尿中代謝物の検討

本剤投与後の血中における放射化学的成分の存在比は、投与前の本剤の存在比とほぼ同様であった。また、 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 が他の放射化学的成分と比較して速やかに血中から消失すること、および尿中の放射化学的成分の大部分 (投与後 30 分で 99%) は  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 であったことから、本剤は体内で代謝されることなく、未変化のまま大部分 (98% 以上) が尿中に排泄されることが示された。したがって、投与後 30 分以内における腎～尿路系で観察される放射能の動態は、 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 の動態を反映しており、 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 以外の放射化学的成分の影響は無視できると考えられた。

#### 5. 血清たん白質との相互作用

限外濾過法により測定した本剤の血清たん白質との結合率 (80~90%) は、すでに報告されている  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 の結合率<sup>14,16)</sup> とほぼ同等であった。また、電気泳動法による分析結果 (2% 以下) を併せて考えると、本剤のごくわずか (2% 以下) は、電気的分離操作によっても影響を受けない疎水結合のような相互作用により血清たん白質と結合し、約 80~90% はごく弱い静電的相互作用で結合しているものと推測された。

以上のことから、本剤は安全性に問題なく腎動態シンチグラフィに適した薬物動態および優れた物理学的特性を併せもつ、腎機能診断に有用な放射性医薬品であると考えられた。

#### V. まとめ

(1) 健常成人男子 3 例に本剤 370 MBq を静脈内投与し、本剤の安全性および薬物動態を検討した。

(2) 安全性の検討において、本剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。

(3)  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 は、静脈内投与後急速に血中から消失し、腎へ集積した後、速やかに尿中に排泄された。

(4) 本剤により、高画質の腎血流画像および経時画像、ならびに統計ノイズの少ないレノグラムが得られた。

(5)  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 は体内で代謝を受けることなく、大部分 (98%) が腎・尿路系に排泄されるものと考えられた。

(6) 本剤による吸収線量は  $^{123}\text{I}$ -OIH や  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA より低かった。

(7) 以上のことから、本剤は腎動態シンチグラフィに適した放射性医薬品であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 中川 肇、平川顯名：泌尿・生殖器系、鳥塚莞爾編、新核医学、第 1 版、金芳堂、京都、1982, p. 373
- 2) Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D: Synthesis and biological evaluation of Technetium-99m MAG<sub>3</sub> as a hippuran replacement. *J Nucl Med* **27**: 111-116, 1986
- 3) Freeman LM: Nuclear Medicine Annual 1991, Raven Press, New York, 1991, p. 1
- 4) 秋野 裕信、和田 修、三輪吉司、中村直博、河原 優、鈴木裕志、他：超音波断層法による膀胱内尿量・残尿量の評価。泌尿紀要 **36**: 655-660, 1990
- 5) 藤田達士：循環血液量、呼吸と循環 **18**: 13-24, 1970
- 6) ICRP Publication 53 (1975). Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. *Ann ICRP* **18** (1-4): 305-311
- 7) MIRD Absorbed Dose Estimate Report No. 12. *J Nucl Med* **25**: 503-505, 1984
- 8) 伊藤和夫：泌尿生殖器、久田欣一、古館正徳、佐々木康人、小西淳二編、最新臨床核医学、第 2 版、金原出版、東京、1991, p. 453
- 9) Scharf SC, Blaufox MD: Radionuclides in the evaluation of urinary obstruction. *Sem Nucl Med* **7**: 254-264, 1982
- 10) Cheruv LR, Blaufox MD: Renal radiopharmaceuticals—An update. *Sem Nucl Med* **12**: 224-245, 1982
- 11) Bubeck B, Brandau W, Steinbacher M, Reinbold F, Dreikorn K, Eisenhut M, et al: Technetium-99m labeled renal function and imaging agents: II. Clinical evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$  MAG<sub>3</sub> ( $^{99m}\text{Tc}$  Mercaptoacetylglycylglycylglycine). *Int J Rad Appl*

- Instrum[A] **15**: 109-118, 1988
- 12) Taylor A, Eshima D, Fritzberg AR, Christian PE, Kasina S: Comparison of Iodine-131 OIH and Technetium-99m MAG3 renal imaging in volunteers. J Nucl Med **27**: 795-803, 1986
- 13) Taylor A, Eshima D, Christian PE, Milton W: Evaluation of Tc-99m Mercaptoacetyltriglycine in patients with impaired renal function. Radiology **162**: 365-370, 1987
- 14) Taylor A, Eshima D, Christian PE, Wooten WW, Hansen L, McElvany K: Technetium-99m MAG3 kit formulation: Preliminary results in normal volunteers and patients with renal failure. J Nucl Med **29**: 616-622, 1988
- 15) 三木 誠: 尿路動態機能検査法, 久田欣一編, 核医学動態機能検査法, 第1版, 永井書店, 大阪, 1979, p. 218
- 16) Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kalble T, Parekh N, Georgi P: Pharmacokinetics of Technetium-99m-MAG<sub>3</sub> in humans. J Nucl Med **31**: 1285-1293, 1990

## Summary

### The Phase I Study of <sup>99m</sup>Tc-MAG3 Injection, a Dynamic Renal Imaging Agent —Evaluation of Its Safety and Biodistribution in Normal Volunteers—

Katsuji IKEKUBO\*, Megumu HINO\*, Hidetomi ITO\*,  
Kazutaka YAMAMOTO\*\* and Kanji TORIZUKA\*\*\*

\*Department of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital

\*\*Department of Radiology, Fukui Medical School

\*\*\*Fukui Medical School

The phase I study of <sup>99m</sup>Tc-mercaptopropylglycylglycylglycine (<sup>99m</sup>Tc-MAG3) injection, which was developed as a radiopharmaceutical for dynamic renal scintigraphy, was performed in three normal volunteers. After intravenous administration of 370 MBq of <sup>99m</sup>Tc-MAG3 injection, its safety and biodistribution were evaluated. Neither adverse reaction nor abnormal clinical laboratory findings due to <sup>99m</sup>Tc-MAG3 administration were recognized. Immediately after injection, <sup>99m</sup>Tc-MAG3 was rapidly accumulated to the kidney and excreted to urine. The liver, gallbladder and intestine were visualized in the whole body images, but each of the percent injected dose

in these organs was less than 2%. Excellent renal scintigrams and renograms with high kidney-to-background ratios were obtained. The estimated absorption doses from <sup>99m</sup>Tc-MAG3 injection were lower than those from <sup>123</sup>I-ortho iodo hippurate (<sup>123</sup>I-OIH) and <sup>99m</sup>Tc-diethylenetriamine pentaacetic acid (<sup>99m</sup>Tc-DTPA). The results suggest that <sup>99m</sup>Tc-MAG3 injection is useful to evaluate renal functions because of the pharmacokinetic property suitable for renal dynamic scintigraphy.

**Key words:** <sup>99m</sup>Tc-mercaptopropylglycylglycylglycine (<sup>99m</sup>Tc-MAG3), Renal imaging, Renogram, Phase I study.