

《原 著》

腎動態イメージング剤 ^{99m}Tc -MAG3 注射液の 第2相臨床試験

——安全性、有効性および至適投与量の検討——

鳥塚 菁爾* 石橋 晃** 池窪 勝治*** 山本 和高****
西淵 繁夫*****

要旨 新しい腎動態イメージング剤 ^{99m}Tc -メルカプトアセチルグリシルグリシン(^{99m}Tc -MAG3)注射液(以下、本剤)の安全性、有効性および至適投与量の検討を目的に、腎・尿路疾患110例を対象とした第2相臨床試験を実施した。本剤の安全性については特に問題ないと考えられた。本剤の有効性は、解析対象症例97例の99%で「有効」以上と判定された。至適投与量の検討は92.5~555 MBqで実施したが、92.5 MBqでは血流画像の画質が十分でなく、また、腎血流に関する情報および所見の信頼性が低いことから過少と考えられた。したがって、本剤の投与量は370 MBqを標準とし、経時画像を中心とした情報を得る場合には185 MBqの投与でもよく、血流情報を特に重視する場合には555 MBqの投与が望ましいと考えられた。以上のことから、本剤は安全性に問題なく、腎・尿路疾患の診断に有効であると考えられた。

(核医学 30: 1379-1392, 1993)

I. はじめに

^{99m}Tc -メルカプトアセチルグリシルグリシンテクネチウム(^{99m}Tc -MAG3)は、Fritzbergらによって開発された腎動態シンチグラフィ用の放射性医薬品である¹⁾。

^{99m}Tc -MAG3はヨウ化ヒプル酸ナトリウム(OIH)と類似した薬物動態を示し、核医学イメージングに適したエネルギーを放出するテクネチウム-99mで標識されているため良好な画質のシンチグラムが得られることから、海外では従来の腎

機能診断用放射性医薬品に代わりうる薬剤としての有用性が報告されている^{2~6)}。

日本メジフィジックス株式会社により、院内の標識操作を必要としない ^{99m}Tc -MAG3注射液(以下、本剤)が開発された。本剤は第1相臨床試験の成績から、安全性に問題ではなく、腎機能診断に適した薬物動態を有することが示されている⁷⁾。

今回、少数の腎・尿路疾患患者を対象に本剤の安全性、有効性および至適投与量の検討を目的とした第2相臨床試験を、平成4年7月~9月にかけてTable 1に示す全国6機関の共同研究として実施したので報告する。

Table 1 Institutions collaborating in the trial

* 福井医科大学
** 北里大学病院
*** 神戸市立中央市民病院核医学科
**** 福井医科大学放射線科
***** 同 泌尿器科
受付: 5年6月8日
最終稿受付: 5年8月23日
別刷請求先: 福井県吉田郡松岡町下合月(〒910-11)
福井医科大学

鳥塚 菁爾

東京女子医科大学病院	放射線科
北里大学病院	放射線科
金沢大学医学部附属病院	核医学科
福井医科大学病院	放射線科
京都大学医学部附属病院	核医学科
神戸市立中央市民病院	核医学科

II. 対象および方法

1. 対象

腎・尿路疾患を対象とした。ただし、本試験は主目的が至適投与量の検討であることから、被験者の腎機能が本剤の腎集積に著しい影響を及ぼさないように中等度以下の腎実質機能障害を有する患者を対象とした。

また、薬物等に対する重篤なアレルギーを有する患者、重篤な合併症を有する患者、妊娠または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人、18歳未満または65歳を超える患者、腎孟造影または外因性クリアランス試験が施行された直後の患者、およびその他、本試験の対象として不適当であると担当医師が判断した患者は除外した。

なお、本試験の実施に際し、各医療機関の治験審査委員会の承諾を得るとともに、被験者には本試験への参加について、本剤および本試験について十分な説明を行い、文書または口頭による同意を得た。

2. 試験薬剤

試験薬剤の^{99m}Tc-メルカプトアセチルグリシ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(1ml)中、担体としてMAG3 0.15mgおよびテクネチウム-99mとして検定日時において370MBq、また、還元剤として無水塩化第一スズ0.045mgおよび安定剤としてアスコルビン酸5mgを含む。

3. 投与量および投与方法

本剤投与30分前に水250mlを摂取させ、投与直前に排尿後、仰臥位にて本剤92.5MBq、185MBq、370MBqまたは555MBqの4用量のいずれかを静脈内1回投与した。

4. 核医学検査法

(1)撮像方法およびデータ収集方法

被検部の背面に検出器を指向し、(2)-cに示すとおり本剤投与直後から30分間動態画像(血流画像および経時画像)を得るとともに、データ処理装置を用いてデータ収集を行った。

(2)データ処理・表示方法

- a. 分腎レノグラム
左右腎における時間一放射能曲線
- b. 区域レノグラム
左右腎の皮質部および腎孟・腎杯等の局所区域内における時間一放射能曲線
- c. 動態画像
 - ・血流画像：投与直後から3秒ごと、最低16フレームの連続画像
 - ・経時画像：投与直後から1分ごと、30フレームの連続画像
- d. 機能指標
 - ・T_{max}：腎の計数値が最大に達するまでの時間
 - ・T_{1/2}：腎の計数値が最大に達してから半減するまでの時間

5. 安全性の検討

本剤投与前後に医師による診察および理学的検査(血圧、脈拍数、体温および呼吸数の測定)を行った。また、本剤投与前後1週間以内を目処に、以下の臨床検査を実施した。

- ・血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数
- ・血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、LDH、Al-P、γ-GTP、総コレステロール、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素(BUN)、血清クレアチニン(S-Cr)、尿酸、Na、K、Cl、Ca
- ・尿検査：pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、潜血

6. 担当医師による判定(担当医判定)

(1)安全性の判定

本剤投与後に自・他覚症状の変化、理学的検査所見または臨床検査成績の異常変動が認められた場合には、本剤との関連性を「多分関連なし」、「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」および「関連不明」の5段階で判定した。

また、各症例ごとに本剤の安全性を「全く問題ない」、「やや問題あり」、「問題あり」、「重大な問

題あり」の4段階および「判定不能」で判定した。

(2) 有効性の判定

1) 検査情報の信頼性の判定

本剤によって得られる「a. 腎血流に関する情報」、「b. 腎実質機能に関する情報(①分腎機能に関する情報、②局所腎機能に関する情報)」、「c. 尿路の通過状態に関する情報」および「d. 腎の形態に関する情報」に関する信頼性(以下、検査情報の信頼性)を、本剤のシンチグラフィによって得られたすべての情報を総合して、以下の4段階および「判定不能」で判定した。

〔判定基準〕

1. 所見判定が容易で、情報の信頼性は高い(3点)
2. 所見判定はやや困難だが、情報の信頼性に問題はない(2点)
3. 所見判定は不可能ではないが、情報の信頼性は低い(1点)
4. 所見判定可能な情報は得られなかった(0点)

2) 有効性の判定

上記の本剤による検査情報の信頼性の判定基準に付したスコアの合計(0~15点)から、各症例ごとに本剤の有効性について以下の基準を目安として判定した。

〔判定基準〕

1. きわめて有効(12~15点)
2. 有効(8~11点)
3. やや有効(4~7点)
4. 無効(0~3点)
5. 判定不能(何らかの要因により判定不能であった)

(3) 有用性の判定

本剤の安全性および有効性を各症例ごとに総合的に評価し、本剤の有用性を「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「無用」の4段階および「判定不能」で判定した。

7. 判定委員会による判定(委員会判定)

本剤による検査成績を客観的に統一した判定基準で検討するため、判定委員会を組織し、各施設

から提出された検査データについて、被験者名、施設名、疾患名および投与量を盲検下で、以下の検討および判定を行った。

(1) 問題症例の検討

脱落、除外例等を含む問題症例を協議検討し、有効性の解析対象としての採否を決定した。

(2) 所見の信頼性の判定

本剤によって得られた血流画像、経時画像、分腎レノグラムおよび区域レノグラムの各表示データに関する所見の信頼性(以下、所見の信頼性)を以下の基準で判定した。

〔判定基準〕

1. 所見判定が容易で、所見の信頼性は高い(3点)
2. 所見判定はやや困難だが、所見の信頼性に問題ない(2点)
3. 所見判定は不可能ではないが、所見の信頼性は低い(1点)
4. 所見判定可能な情報は得られなかった(0点)
5. 判定不能(何らかの要因で判定不能であった)

(3) 投与量の多寡の判定

シンチグラムの画質およびデータの統計ノイズ等に基づき、本剤の投与量の多寡について、「過多：投与量を減らしても問題ないと考えられた」、「適当：投与量は適当であると考えられた」および「過少：投与量が多ければ所見判定が容易であったと考えられた」で判定した。

(4) 画質判定

血流画像および経時画像の画質について、各施設ごとに「Excellent」、「Good」、「Fair」および「Poor」の4段階で判定した。

(5) 安全性の評価

副作用および臨床検査値異常が疑われた症例について、本剤との因果関係について判断し、再評価を行った。

8. 統計学的検定

検定は主として Wilcoxon 順位和検定および Spearman の順位相関検定等、ノン・パラメトリ

ツク法を用いた。危険率は両側危険率を採用し、有意水準は5%以下とした。

III. 成 績

1. 解析対象

本試験において、本剤が投与された症例は110例(男性59例、女性51例)で、年齢は18~72歳(49.0 ± 13.6 歳、平均年齢±標準偏差)であった。症例の疾患別の内訳をTable 2に示す。

有効性(画質判定および投与量の多寡の判定を含む)の解析対象について判定委員会において検討した結果、以下の13例を解析対象から除外した。すなわち、70歳、71歳および72歳の各1例、腎障害の程度が中等度以下という基準に合致しないと判断されたS-Cr値が5mg/dl以上の患者7例、機器の故障によりデータの得られなかつた2例および腎がカメラの視野から外れていた1例を解析対象から除外した。したがって、本剤の有効性は97例を対象に検討された。

解析対象の内訳は男性51例、女性46例、年齢は18~66歳(47.9 ± 13.4 歳)であった。Table 3に各投与量群別に症例数、年齢、体重の分布および腎機能検査の平均値(BUNおよびS-Cr)を示す。投与量群別の症例数、年齢および体重分布ならびに腎機能検査値について、いずれの投与量群間でも分布の偏りはみられなかつた。

2. 安全性の検討

本剤が投与された110例全例を対象に検討した。全例において、本剤投与前後における自・他覚症状の変化および理学的検査の異常所見はみられなかつた。

臨床検査については96例において本剤の投与前後14日以内に検査が施行されたが、全例において本剤の投与に起因すると考えられる異常変動はみられなかつた。

また、本剤の安全性については110例全例において、担当医師により「全く問題ない」と判定された。

Table 2 Number of cases analyzed for and excluded from the evaluation for clinical efficacy by disease

Disease	Total No. of cases	No. of cases	
		Excluded ¹⁾	Analyzed
Diabetic nephropathy	28	2	26
Urinary obstruction	20	2	18
Inflammatory renal disease	16	1	15
Nephrotic syndrome	10	2	8
Hypertensive nephropathy	6	0	6
Chronic glomerular nephritis	6	0	6
Renovascular disease	5	3	2
Renovascular hypertension	4	0	4
Renal tumor	4	0	4
Others	11	3	8
Total	110	13	97

1) Thirteen cases were excluded from the evaluation for clinical efficacy due to high serum creatinine levels (7 cases), ages over 65 years and (3 cases) and technical troubles (3 cases).

Table 3 Case distribution by administration dose, age, body weight and renal function (BUN and S-Cr)

Administration Dose	No. of cases	Age (y. o.) ¹⁾				mean ± SD	
		18	31	41	51		
		30	40	50	66		
Group I	92.5 MBq	28	5	2	6	15	48.2 ± 14.0
Group II	185 MBq	21	5	3	4	9	42.9 ± 14.6
Group III	370 MBq	25	3	3	5	14	50.2 ± 13.3
Group IV	555 MBq	23	2	2	7	12	49.5 ± 11.0
Total No. of cases		97	15	10	22	50	—

Administration Dose	No. of cases	Body Weight (kg) ¹⁾				Renal Function ¹⁾	
		37	45	55	65	BUN	S-Cr ²⁾
		30	40	50	60	(mg/dl)	(mg/dl)
Group I	3	7	10	8	59.0 ± 10.7	17.0 ± 6.5 (8.0 ~ 33.0)	1.08 ± 0.63 (0.3 ~ 3.1)
Group II	2	10	3	6	55.9 ± 11.0	20.4 ± 11.5 (9.0 ~ 46.0)	1.31 ± 0.91 (0.5 ~ 4.0)
Group III	4	10	6	5	54.4 ± 9.9	24.9 ± 20.3 (8.0 ~ 95.0)	1.24 ± 0.79 (0.4 ~ 4.2)
Group IV	1	6	8	8	63.7 ± 15.5	20.3 ± 13.9 (9.0 ~ 74.0)	1.23 ± 0.83 (0.5 ~ 3.7)
Total No. of cases	10	33	27	27	—	—	—

*) S-Cr : Serum creatinine

1) Kruskal-Wallis test : N.S.

3. 担当医師による判定

(1) 本剤による検査情報の信頼性の判定

担当医師により判定された検査情報の信頼性の判定結果を Table 4 に示す。

1) 腎血流に関する情報の信頼性

腎血流に関する情報の信頼性と投与量の間には相關が認められた (Spearman の順位相関係数 : $p < 0.005$).

92.5 MBq 投与群 (以下, I 群) では、4 例で 1 点、1 例で 0 点と判定された。また、185 MBq 投与群 (以下, II 群) では、1 例で 1 点と判定された。これらの症例は主に、バックグラウンドの放射能が高く、良好な画像が得られなかつた症例であった。

370 MBq 投与群 (以下, III 群) および 555 MBq 投与群 (以下, IV 群) では、全例 2 点以上の判定

であった。

I 群は III 群および IV 群に比し評点が低く (Wilcoxon の順位和検定 : それぞれ, $p < 0.01$ および $p < 0.05$), II 群は III 群に比し評点が低かった (Wilcoxon の順位和検定 : $p < 0.05$).

2) 腎実質機能に関する情報の信頼性

① 分腎機能に関する情報の信頼性

I 群の 2 例において 1 点と判定されたが、これらの症例はいずれもレノグラムの精度が低く、診断が困難なものであった。その他の症例は 2 点以上の判定であった。

いずれの群間においても評点に差はみられなかった。

② 局所腎機能に関する情報の信頼性

I 群で 1 点および 0 点と判定された症例がそれぞれ 1 例ずつあった。これらの症例はいずれ

Table 4 Reliability of the information obtained from 99m Tc-MAG3 scintigraphy in terms of administration dose (evaluated by the investigators)

Group	Reliability Score ¹⁾					Total No. of cases	
	3	2	1	0	Assessment impossible		
Renal blood flow ²⁾	I	16(57%)	7(25%)	4(14%)	1(4 %)	0	28
	II	15(71%)	5(24%)	1(5 %)	0	0	21
	III	24(96%)	1(4 %)	0	0	0	25
	IV	20(87%)	3(13%)	0	0	0	23
	total	75(77%)	16(16%)	5(5 %)	1(1 %)	0	97
Individual renal function	I	23(82%)	3(11%)	2(7 %)	0	0	28
	II	20(95%)	1(5 %)	0	0	0	21
	III	24(96%)	1(4 %)	0	0	0	25
	IV	22(96%)	1(4 %)	0	0	0	23
	total	89(92%)	6(6 %)	2(2 %)	0	0	97
Regional renal function	I	22(79%)	4(14%)	1(4 %)	1(4 %)	0	28
	II	18(86%)	3(14%)	0	0	0	21
	III	20(80%)	5(20%)	0	0	0	25
	IV	17(74%)	5(22%)	1(4 %)	0	0	23
	total	77(79%)	17(18%)	2(2 %)	1(1 %)	0	97
Urinary passage condition	I	20(71%)	7(25%)	1(4 %)	0	0	28
	II	16(76%)	5(24%)	0	0	0	21
	III	20(80%)	5(20%)	0	0	0	25
	IV	19(83%)	4(17%)	0	0	0	23
	total	75(77%)	21(22%)	1(1 %)	0	0	97
Renal morphological findings ³⁾	I	20(71%)	8(29%)	0	0	0	28
	II	19(90%)	2(10%)	0	0	0	21
	III	24(96%)	1(4 %)	0	0	0	25
	IV	22(96%)	1(4 %)	0	0	0	23
	total	85(88%)	12(12%)	0	0	0	97

1) Reliability score

3 : Easy to diagnose and reliable enough.

2 : Fairly difficult to diagnose but reliable enough.

1 : Difficult to diagnose and hardly reliable.

0 : No useful information has been obtained.

2) Spearman-Rank correlation : $p < 0.001$

3) Spearman-Rank correlation : $p < 0.05$

* Wilcoxon signed rank-sum test : $p < 0.05$

** Wilcoxon signed rank-sum test : $p < 0.01$

もレノグラムの精度が低く、所見判定が困難な症例であった。II群およびIII群では、いずれも2点以上の判定であった。

IV群では1例で1点と判定された。この症例は、両側の腎・尿路系に多発性の結石があるため局所機能診断が困難と判定された症例であり、原疾患の影響で1点と判定されたもので、投与量によって影響されたものではないと考えられた。

られた。

いずれの群においても評点に差はみられなかった。

3) 尿路の通過状態に関する情報の信頼性

I群の1例で1点と判定された。この症例は尿路の描出が不良であった。I群の他の症例およびII群、III群およびIV群の全例では2点以上と判定された。

いずれの群間においても評点に差はみられなかった。

4) 腎の形態に関する情報の信頼性

腎の形態に関する情報の信頼性と投与量の間に相関が認められた (Spearman の順位相関係数 : $p < 0.05$)。評点については全例で 2 点以上と判定されたが、I 群は III 群および IV 群に比して評点が劣っていた (Wilcoxon の順位和検定 : いずれも $p < 0.05$)。

(2) 有効性の判定

担当医師による有効性の判定結果を Table 5 に示す。

投与量と有効性との間には相関がみられ

(Spearman の順位相関係数 : $p < 0.05$)、I 群は IV 群に比し評点が劣っていた (Wilcoxon の順位和検定 : $p < 0.05$)。

「きわめて有効」または「有効」(以下、「有効」以上)と判定された症例は全解析対象 97 例中 96 例 (99%) であった。

I 群で「やや有効」と判定された 1 例は、投与量が不足しているために良好なシンチグラムおよびレノグラムが得られなかつた症例であった。

II 群、III 群および IV 群ではいずれの群においても全例で「有効」以上の判定であった。

(3) 有用性の検討

担当医師による本剤の有用性の判定結果を

Table 5 Clinical efficacy of ^{99m}Tc -MAG3 in terms of administration dose
(evaluated by the investigators)

Group	Extremely effective	Effective	Fairly effective	Not effective	Assessment impossible	Total No. of cases
I	21(75%)	6(21%)	1(4 %)	0	0	28
II	19(90%)	2(10%)	0	0	0	21
III	23(92%)	2(8 %)	0	0	0	25
IV	22(96%)	1(4 %)	0	0	0	23
Total	85(88%)	11(11%)	1(1 %)	0	0	97

Spearman-Rank correlation : $p < 0.05$

* Wilcoxon signed rank-sum test : $p < 0.05$

Table 6 Clinical usefulness of ^{99m}Tc -MAG3 in terms of administration dose
(evaluated by the investigators)

Group	Very Useful	Useful	Fairly Useful	Not Useful	Assessment impossible	Total No. of cases
I	21(75%)	6(21%)	1(4 %)	0	0	28
II	19(90%)	2(10%)	0	0	0	21
III	23(92%)	2(8 %)	0	0	0	25
IV	22(96%)	1(4 %)	0	0	0	23
Total	85(88%)	11(11%)	1(1 %)	0	0	97

Spearman-Rank correlation : $p < 0.05$

* Wilcoxon signed rank-sum test : $p < 0.05$

Table 7 Reliability of the findings obtained from the ^{99m}Tc -MAG3 scintigraphy in terms of administration dose (judged by the committee)

Group	Reliability Score ¹⁾				Assessment impossible	Total No. of cases
	3	2	1	0		
Blood flow image ²⁾	I	18(64%)	8(29%)	2(7 %)	0	28
	II	20(95%)	1(5 %)	0	0	21
	III	23(92%)	2(8 %)	0	0	25
	IV	23(100%)	0	0	0	23
total		84(87%)	11(11%)	2(2 %)	0	97
Sequential renal image	I	28(100%)	0	0	0	28
	II	21(100%)	0	0	0	21
	III	25(100%)	0	0	0	25
	IV	23(100%)	0	0	0	23
total		97(100%)	0	0	0	97
Individual renogram	I	28(100%)	0	0	0	28
	II	21(100%)	0	0	0	21
	III	25(100%)	0	0	0	25
	IV	23(100%)	0	0	0	23
total		97(100%)	0	0	0	97
Regional renogram	I	28(100%)	0	0	0	28
	II	21(100%)	0	0	0	21
	III	25(100%)	0	0	0	25
	IV	23(100%)	0	0	0	23
total		97(100%)	0	0	0	97

1) Reliability score

3 : Easy to diagnose and reliable enough.

2 : Fairly difficult to diagnose but reliable enough.

1 : Difficult to diagnose and hardly reliable.

0 : No useful information has been obtained.

2) Spearman-rank correlation : $p<0.001$

* Wilcoxon signed rank-sum test : $p<0.05$

** Wilcoxon signed rank-sum test : $p<0.01$

Table 8 Optimal dose of ^{99m}Tc -MAG3 judged by the committee

Group	Excess	Appropriate	Insufficient	Total No. of cases
I	0	14(50%)	14(50%)	28
II	0	18(86%)	3(14%)	21
III	1(4 %)	23(92%)	1(4 %)	25
IV	0	23(100%)	0	23
Total	1(1 %)	78(80%)	18(19%)	97

Spearman-Rank correlation : $p<0.001$

* Wilcoxon signed rank-sum test : $p<0.05$

** Wilcoxon signed rank-sum test : $p<0.01$

Table 9 Blood flow image quality judged by the committee

Group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	No. of cases
I	0	5(19%)	8(30%)	14(52%)	27	██████████
II	0	6(30%)	10(50%)	4(20%)	20	██████████
III	5(20%)	17(68%)	2(8%)	1(4%)	25	██████████
IV	12(52%)	10(43%)	1(4%)	0	23	██████████
Total	17(18%)	38(40%)	21(22%)	19(20%)	95	

Spearman-Rank correlation : $p < 0.001$ • Wilcoxon signed rank-sum test : $p < 0.05$ • Wilcoxon signed rank-sum test : $p < 0.01$

Table 6 に示す、「きわめて有用」または「有用」と判定された症例は 97 例中 96 例 (99%) であり、「やや有用」と判定された 1 例は有効性の判定で「やや有効」と判定された症例であった。

4. 判定委員会による判定

(1) 所見の信頼性の判定

判定委員会による所見の信頼性の判定結果を Table 7 に示す。

血流画像に関しては所見判定の信頼性と投与量との間には相関がみられ (Spearman の順位相関係数 : $p < 0.005$)、また、I 群は II 群、III 群および IV 群に比し評点は低かった (Wilcoxon の順位和検定: それぞれ, $p < 0.05$, $p < 0.05$ および $p < 0.01$)。

経時画像、分腎レノグラムおよび区域レノグラムの所見判定の信頼性は、いずれも全例で 3 点と判定された。

(2) 投与量の多寡の判定

判定委員会による本剤の投与量の多寡の判定結果を Table 8 に示す。

「過少」と判定された症例は、I 群、II 群および III 群でそれぞれ、28 例中 14 例 (50%), 21 例中 3 例 (14%) および 25 例中 1 例 (4%) であった。また、「過多」と判定された症例が III 群で 1 例 (4%) みられたが、この症例は大動脈の描出、腎への放射能の移行が良好で、経時画像でもきわめて明瞭に腎影が描出された症例であった。

I 群は II 群、III 群および IV 群に比し「過少」と判定された症例が多く (Wilcoxon の順位和検

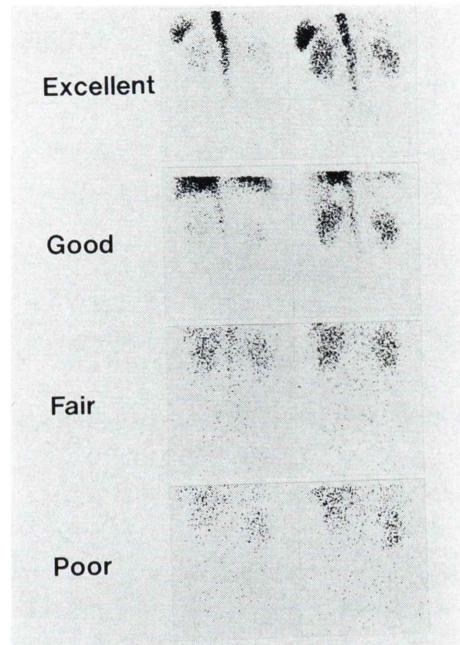


Fig. 1 Standard scintigrams of blood flow image qualities.

定: それぞれ, $p < 0.05$, $p < 0.01$ および $p < 0.01$)、II 群は IV 群に比較して「過少」と判定された症例が多かった (Wilcoxon の順位和検定: $p < 0.01$)。

(3) 画質判定

1) 血流画像

判定委員会による本剤の血流画像の画質の判定結果を Table 9 に、画質の各段階における代表例を Fig. 1 に示す。解析対象はマトリックスサイズ

の異なる1例および撮像開始が遅れたため血流画像が表示されなかった1例を除外し、95例を対象とした。投与量と画質の間には相関が認められ(Spearmanの順位相関係数: $p < 0.001$)、I群はIII群およびIV群に比し画質が劣り(Wilcoxonの順位和検定: いずれも, $p < 0.01$)、II群はIII群に比し、また、III群はIV群に比しそれぞれ画質が劣っていた(Wilcoxonの順位和検定: それぞれ, $p < 0.01$ および $p < 0.05$)。

「Excellent」または「Good」と判定された症例は、I群、II群、III群およびIV群においてそれぞれ、5例(19%)、6例(30%)、22例(88%)および22例(96%)であり、370 MBq以上の投与量群では92%の症例において良好な血流画像が得られた。

2) 経時画像

経時画像の画質については、マトリックスサイズが異なる1例を除く96例を対象として判定した。

その結果、いずれの画像においても十分な情報、所見が得られており、臨床的に差は認められず、全解析対象症例で「Excellent」と判定された。

5. 症例呈示

症例1 良性腎硬化症(東京女子医科大学)

59歳、男性。投与量 370 MBq. S-Cr 値 2.5 mg/dl, BUN 値 56.2 mg/dl. 分腎レノグラムにおいて左腎では排泄相がみられないが、それが腎実質機能低下または尿路通過障害のいずれに起因するかは鑑別困難である。一方、経時画像および区域レノグラムからは、腎皮質機能の低下が原因で本剤が皮質に停滞していることが示される。また、分腎レノグラムから右腎は高度機能障害であることがわかるが、経時画像によりさらに形態的な萎縮も示される(Fig. 2)。

症例2 糖尿病性腎障害(金沢大学)

64歳、男性。投与量 555 MBq. S-Cr 値 0.7 mg/dl, BUN 値 15 mg/dl. 分腎レノグラムでは両腎とも機能低下型を呈するが、血流情報および腎内での本剤の移行についての詳細は不明である。区域レノグラムおよび血流・経時画像により左腎の血

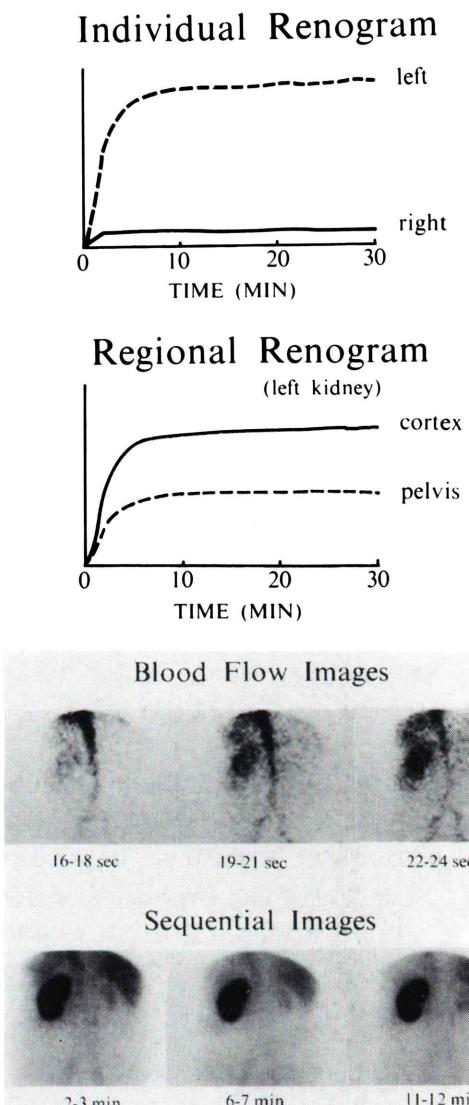


Fig. 2 The renograms and the renal images of a patient with benign nephrosclerosis. The sequential images reveal prolonged retention of the agent in the cortex of the left kidney due to renal dysfunction, which results in no excretion pattern shown by the individual renogram.

流および本剤の実質への集積は軽度低下しており、また、分腎レノグラムで示された右腎の排泄遅延は、腎孟における尿の停滞によるものであることが示される(Fig. 3)。

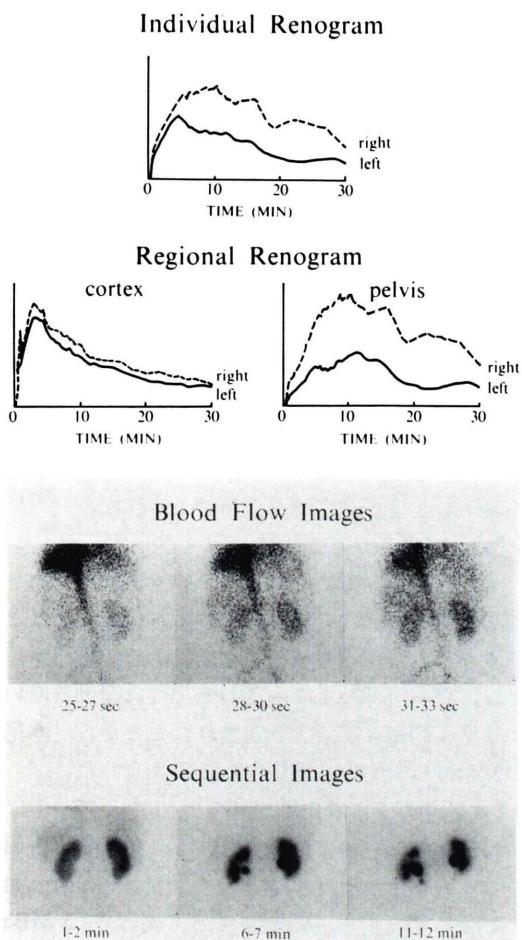


Fig. 3 The renograms and the renal images of a patient with diabetic nephropathy. The renal images demonstrate slightly decreased blood flow and function in the left kidney and delayed excretion pattern due to retention of the tracer in the pelvis of the right kidney shown by the individual renogram.

このように、本剤による腎シンチグラフィを施行することにより、腎機能および尿路通過状態についての詳細な評価が可能であった。

IV. 考 察

腎機能の評価には従来から、 ^{99m}Tc -ジエチレントリアミン五酢酸(以下、 ^{99m}Tc -DTPA)、 ^{131}I -ヨウ化ヒプル酸ナトリウム(以下、 ^{131}I -OIH)および

^{123}I -OIH が用いられている。しかし、 ^{99m}Tc -DTPA は主に糸球体から過されるために腎での抽出率が低く、特に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欠点を有している。

一方、 ^{131}I -OIH は腎機能検査に適した薬物動態を有するものの、 ^{131}I の物理学的特性が核医学イメージングに適さない^{8,9)}。また、 ^{123}I -OIH は投与量に制限があるため、良好な画質の血流画像を得るのに十分な放射能を投与することが困難である。

Fritzberg らにより開発された ^{99m}Tc -MAG3 は、OIH と同様なレノグラムカーブが得られ、また、テクネチウム-99mで標識されていることから十分な放射能の投与が可能で良好な画質の画像も得られるため、欧米において広く用いられている¹⁰⁾。

今回、腎・尿路疾患を対象とし、本剤の至適投与量の検討を主な目的として第2相臨床試験を実施した。

なお、本試験における本剤の投与量は、以下の理由から、92.5 MBq, 185 MBq, 370 MBq および 555 MBq の 4 用量で検討することとした。

- ① 本剤の第1相臨床試験⁷⁾において 370 MBq が投与され、良好な腎血流画像、経時画像およびレノグラムが得られたこと。
- ② 欧米においては 185 MBq が投与されており、また、 ^{123}I -OIH の最大投与量の 74 MBq に近く、185 MBq の 2 分の 1 である 92.5 MBq を投与量の下限として検討した。
- ③ 本剤の吸収線量が ^{99m}Tc -DTPA の吸収線量と同程度以下であり⁷⁾、 ^{99m}Tc -DTPA の最大投与量が 555 MBq であることを考慮して、本剤の投与量の上限として 555 MBq を検討した。

【至適投与量について】

本剤の至適投与量を検討するため、投与量群別に解析結果をまとめた。

(I) I 群 (92.5 MBq 投与群)

担当医師による血流に関する情報の信頼性および腎の形態に関する情報の信頼性の判定は、III 群

およびIV群に比し劣り、また、有効性の判定はIV群に比し劣っていた。

判定委員会による血流画像の所見の信頼性の判定は、他のいずれの投与量群に比較しても劣った。さらに、血流画像の画質は過半数(52%)の症例で「Poor」と判定され、50%の症例で投与量が「過少」と判定された。

以上の結果から、92.5 MBqでは腎血流に関して十分な情報が得られず、「過少」であると考えられた。

(2) II群(185 MBq投与群)

血流画像の画質が「Poor」と判定された症例が20%、投与量が「過少」と判定された症例が14%あった。しかし、86%の症例において投与量が「適当」と判定され、有効性の判定についてもIII群およびIV群との間に差は認められなかった。

以上の結果から、185 MBqはすべての症例において十分であるとは言えないが、血流画像について高い画質が要求されない場合には十分な投与量であると考えられた。

(3) III群(370 MBq投与群)

血流画像の画質判定はIV群に比し劣っていたが、88%の症例で「Good」または「Excellent」と判定された。また、有効性の判定は全例で「有効」以上、さらに92%の症例で投与量が「適当」と判定されるなど、いずれも良好な成績が得られた。

したがって、約90%の症例で十分な画質のシンチグラムと検査情報が得られることから、370 MBqは標準的な投与量であると考えられた。

(4) IV群(555 MBq投与群)

すべての判定項目において良好な成績が得られ、特に血流画像の画質判定は他の投与量群に比し優れていた。また、555 MBq投与群では、委員会判定で「過多」と判定された症例はなかった。

米国における^{99m}Tc-MAG3の臨床投与量は185~370 MBqであるが^{2~5)}、患者に対する吸収線量が本剤と同程度¹¹⁾と推定される^{99m}Tc-DTPAの本邦で承認されている最大投与量は555 MBqであり、核医学イメージング規格化専門委員会に

よる勧告でも投与量として296~555 MBqが推奨されている¹²⁾。

したがって、本剤の投与量の上限を555 MBqすることは妥当と考えられた。

(5) 投与量の検討のまとめ

以上の結果を総合的に考慮すると、本剤の投与量は370 MBqを標準とし、経時画像を中心とした情報を得る場合には185 MBqの投与でもよく、血流情報を特に重視する場合には555 MBqの投与が望ましいと考えられた。

したがって、本剤の投与量は370 MBqを標準とした185~555 MBqの範囲が適当であり、検査の目的、患者の年齢および体重等を考慮し、適宜増減することが適当であると考えられた。

【安全性】

本剤の投与前後において自・他覚症状の変化、理学的所見の異常変動、および本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められず、また、担当医師により本剤の安全性は全例において「全く問題ない」と判定されたことから、本剤の安全性については問題ないと考えられた。

【有効性および有用性】

解析対象症例の99%において「有効」以上および「有用」以上と判定された。「やや有効」および「やや有用」と判定された1例は92.5 MBqが投与された症例であり、185~555 MBqが投与された症例では全例で「有効」および「有用」以上と判定された。

以上のように、本剤は安全で、腎・尿路疾患の診断に対して臨床的に有用性の高い放射性医薬品であることが示唆された。

V. まとめ

1. 腎・尿路疾患110例を対象に本剤の安全性、有効性および至適投与量の検討を行った。

2. 本剤の安全性については特に問題ないと考えられた。

3. 担当医師による有効性の判定は、解析対象97例中96例(99%)で「きわめて有効」または「有効」と判定された。

4. 本剤の至適投与量の検討の結果、92.5 MBq では血流画像の画質が十分でなく、腎血流に関する情報および所見について信頼性が低いことから過少と考えられた。したがって、投与量は 185～555 MBq が妥当であり、特に腎血流情報を重視する症例においては 555 MBq が望ましいが、370 MBq が標準であると考えられた。

5. 以上のように、本剤は安全性に問題はなく、腎・尿路疾患の診断に有効であり、また、投与量は 370 MBq を標準とした 185～555 MBq が適当であると考えられた。

文 献

- 1) Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D: Synthesis and biological evaluation of Technetium-99m MAG₃ as a hippuran replacement. *J Nucl Med* **27**: 111-116, 1986
- 2) Russell CD, Thorstad BL, Yester MV, Stutzman M, Baker T, Dubovsky EV: Comparison of Technetium-99m MAG₃ with Iodine-131 Hippuran by a simultaneous dual channel technique. *J Nucl Med* **29**: 1189-1193, 1988
- 3) Taylor A Jr, Ziffre JA, Steves A, Eshima D, Delaney VB, Whelchel JD: Clinical comparison of I-131 Orthoiodohippurate and the kit formulation of Tc-99m Mercaptoacetyltriglycine. *Radiology* **170**: 721-725, 1989
- 4) Russell CD, Thorstad BL, Yester MV, Stutzman M, Dubovsky EV: Quantitation of renal function with Technetium-99m MAG₃. *J Nucl Med* **29**: 1931-1933, 1988
- 5) Russell CD, Thorstad BL, Stutzman M, Yester MV, Fowler D, Dubovsky EV: The kidney: Imaging Tc-99m Mercaptoacetyltriglycine, a Technetium-labeled analog of Iodohippurate. *Radiology* **172**: 427-430, 1989
- 6) Jafri AJ, Britton KE, Nimmon CC, Solanki K, Al-Nahhas A, Bomanji J: Technetium-99m MAG₃, A comparison with Iodine-123 and Iodine-131 Orthoiodohippurate, in patients with renal disorders. *J Nucl Med* **29**: 147-158, 1988
- 7) 池窪勝治, 日野 恵, 伊藤秀臣, 山本和高, 鳥塚莞爾: 腎動態イメージング剤 ^{99m}Tc -MAG3 注射液の第1相臨床試験. *核医学* **30**: 507-516, 1993
- 8) Scharf SC, Blaufox MD: Radionuclides in the evaluation of urinary obstruction. *Sem Nucl Med* **7**: 254-264, 1982
- 9) Chervu LR, Blaufox MD: Renal radiopharmaceuticals—an update. *Sem Nucl Med* **12**: 224-245, 1982
- 10) Eshima D, Taylor A Jr: Technetium-99m (^{99m}Tc) Mercaptoacetyltriglycine: Update on the New ^{99m}Tc Renal Tubular Function Agent. *Sem Nucl Med* **22**: 61-73, 1992
- 11) Stabin M, Taylor A Jr, Eshima D, Wooster W: Radiation Dosimetry for Technetium-99m-MAG₃, Technetium-99m-DTPA, and Iodine-OIH Based on Human Biodistribution Studies. *J Nucl Med* **33**: 33-40, 1992
- 12) 核医学イメージング規格化専門委員会: 核医学イメージングの規格化に関する勧告(1987年第2次改訂). *Radioisotope* **37**: 170-178, 1988

Summary

A Phase 2 Clinical Study of 99m Tc-MAG3 Injectable a Dynamic Renal Imaging Agent —Evaluation of Its Safety, Effectiveness and Optimal Dose—

Kanji TORIZUKA¹, Akira ISHIBASHI², Katsuji IKEKUBO³,
Kazutaka YAMAMOTO⁴ and Shigeo NISHIBUCHI⁵

¹*Fukui Medical School*

²*School of Medicine, Kitasato University*

³*Department of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital*

⁴*Department of Radiology, Fukui Medical School*

⁵*Department of Urology, Fukui Medical School*

A phase 2 clinical study of 99m Tc-mercapto acetyl glycylglycylglycine (99m Tc-MAG3) injectable, a new dynamic renal imaging agent, was performed in 110 patients with renal and/or urinary disorders to evaluate the safety, efficacy and optimal dose of this agent. Neither adverse reactions nor abnormal laboratory findings due to intravenous administration of 99m Tc-MAG3 were observed. The investigators evaluated the clinical efficacy of 99m Tc-MAG3 was to be effective in 96 of 97 cases. Among the doses of 92.5 MBq, 185 MBq, 370 MBq and 555 MBq, the dose of 92.5 MBq was not large enough to provide adequate-quality blood flow

images or reliable information for evaluation of the renal blood flow. It was concluded that the optimal dose range of 99m Tc-MAG3 was 185–555 MBq with 370 MBq as the standard dose. Also, we surmise that 555 MBq is especially recommendable when detailed blood flow information is required. These results indicate that 99m Tc-MAG3 injectable is useful for the diagnosis of renal and urinary disorders.

Key words: 99m Tc-mercaptoacetyl glycylglycylglycine (99m Tc-MAG3), Renal imaging agent, Renography, Phase 2 clinical study, Optimal dose.