

《技術報告》

炎症イメージング剤として開発されたヒト免疫グロブリン G-ジエチレントリアミン五酢酸インジウム (¹¹¹In) (¹¹¹In-DTPA-IgG) の第 I 相臨床試験

久保 敦司* 中村佳代子* 橋本 順* 橋本 穎介*

三宮 敏和* 清水 正三* 島田 馨**

要旨 新しい炎症イメージング剤として開発されたヒト免疫グロブリン G-ジエチレントリアミン五酢酸インジウム (¹¹¹In) (¹¹¹In-DTPA-IgG) 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、身体所見や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、投与後速やかに血液プールに移行し、肝臓を除く他の臓器での分布は経時に減少した。投与後 72 時間までに、投与量の約 12% は尿中に排泄された。MIRD 法により算出した本剤による体内吸収線量は、最も高い肝臓においても 37 mGy/80 MBq であり、核医学検査として十分許容できる値であった。したがって、今後、本剤の臨床的有用性を確認するための臨床試験を進めることは妥当であると考えられた。

(核医学 31: 1121-1131, 1994)

I. はじめに

細菌などによる感染症、あるいは原因不明の発熱など、感染あるいは炎症病巣を描出するための信頼性の高い検査性を必要とする状況は多い。特に、免疫能の低下した患者においては、感染は生死を左右する重要な要因であり、感染部位を迅速に同定して、適切な治療を行うことは非常に重要である。

感染症あるいは炎症性疾患において、膿瘍形成などのある程度の形態学的变化を伴う場合は、X 線、超音波、MRI の手法を用いて、その病巣を検出することは可能であるが、これらの方では、

明らかな形態学的变化が見られない場合、異常所見が得られることは少なく、炎症性疾患の活動性を評価することも困難である。核医学検査では、感染／炎症のごく初期の段階において異常を検出することが可能であり、現在、⁶⁷Ga-citrate、標識白血球、および^{99m}Tc-MDP を用いたシンチグラフィが、臨床において日常的に実施されている。しかし、いずれの方法も、臨床応用にいくつかの制限があり、いまなお、感染および炎症病巣の検出のための新しい放射性医薬品が求められているのが現状である。

⁶⁷Ga-citrate は主に腸管を介して排泄されるため、腹部での病巣の検出が困難であり、また腫瘍や骨新生部位にも集積するという特性がある。標識白血球の調製には時間を要する上に、非常に熟練したテクニックが必要であり、患者の血液の取り扱いにも細心の注意を要する。また、¹¹¹In 標識白血球の場合、投与量は 18.5 MBq (0.5 mCi) 程度に制限されるため、良好なイメージを得るの

* 慶應義塾大学医学部放射線科

** 社会保険中央総合病院

受付：6年4月21日

最終稿受付：6年6月30日

別刷請求先：東京都新宿区信濃町 35 (〒160)

慶應義塾大学医学部放射線医学教室

久保 敦司

に長時間を要する。さらに、HIV 感染者や免疫抑制剤の投与を受けている患者においては、白血球数が低下しているために、本法の実施は困難である。^{99m}Tc-MDP による骨シンチグラフィは、骨新生に対しては高い感受性を持ち、骨髄炎の活動性の診断には有用であるが、specificity は低く、他の炎症性疾患においてはあまり有用ではない。

米国・マサチューセッツ総合病院(MGH)の Rubin らのグループは、緑膿菌に特異的なモノクローナル抗体を¹²⁵I で標識し、ラットの感染病巣を画像化することを試みた¹⁾。その際、コントロール抗体として用いたハプテンに対するモノクローナル抗体も、特異的抗体と同様に感染部位に集積することが見いだされ、感染／炎症部位には免疫グロブリンが非特異的に集積することが示唆された。その後、彼らは¹¹¹In で標識したヒトの IgG (¹¹¹In-DTPA-IgG) を用いて、さまざまな誘因物質によるラットおよびヒトの感染／炎症病巣を画像化することに成功した^{2,3)}。

これらの動物実験の結果をうけて、欧米では、さまざまな感染／炎症性疾患における¹¹¹In-DTPA-IgG の有用性を検討するための臨床試験が実施され、良好な成績が報告されており、⁶⁷Ga-citrate や¹¹¹In 標識白血球に替わる新しい炎症イメージング剤として期待されている⁴⁾。有用性が認められた炎症／感染の領域は、骨および関節^{2,5-12)}、腹部^{2,5,8,9,12)}、血管^{2,5,8,13)}、肺^{2,5,9,12)}と多岐にわたり、また白血球シンチグラフィの実施が困難な白血球減少症の患者においても有効であることが報告されている^{14,15)}。そこで、本邦においても¹¹¹In-DTPA-IgG の第Ⅰ相試験を慶應義塾大学病院にて実施し、安全性および体内薬物動態を検討するとともに、体内吸収線量を算出し、同時に炎症イメージング剤としての可能性を検討したので報告する。

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、文書により、自由意志による試験参加の同意を得た。

対象者の年齢は 38, 41, 57 歳(平均 45.3±10 歳)、平均体重は 61.7±6.1 kg であった。

2. 調査薬剤

調査薬剤(治験薬コード:D-2604、株式会社第一ラジオアイソトープ研究所製)は、1 バイアル(2 ml)中、主成分としてヒト免疫グロブリン G-ジエチレントリアミン五酢酸インジウム(¹¹¹In)(以下¹¹¹In-DTPA-IgG)を検定日時において 80 MBq(ヒト免疫グロブリン G として 2 mg)を含む、無色透明の注射液である。

3. 投与方法および投与量

肘静脈より、治験薬 1 バイアルを約 30 秒かけて投与した。投与後、バイアルに残った放射能を測定することにより、本剤の正確な投与量を求め、投与時における平均は 82.72±0.86 MBq であった。

4. 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

本剤の投与前後で自他覚症状、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、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、および血小板数を、ii) 血液生化学検査として、Na, Cl, K, GOT, GPT, LDH, ALP, γ-GTP, 総蛋白、蛋白分画、IgG、総コレステロール、BUN、クレアチニン、および Ca を、iii) 尿検査として、蛋白、糖、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、採血スケジュール(Table 1)に従い、1 回に約 3 ml の EDTA 採血を行い、試験管 2 本にマイクロピペットで正確に 1.0 ml ずつ分注し、放射能測定用の検体とした。採血をすべて終えた後に、ウェル型シンチレーションカ

Table 1 Study schematic

Study items	Pre-inj.	Post-injection								
		1min	5min	30min	1hr	3hr	6hr	24hr	48hr	72hr
Vital signs	○	○		○	○	○	○	○	○	○
Hematology	○								○	
Blood chemistries	○								○	
Urinalysis	○								○	
Blood draws	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Urine collection*	→	→	→	○	○	○	○	○	○	
Whole body imaging	○		○	○	○	○	○	○	○	

* Urine samples were collected at 0-1, 1-3, 3-6, 6-24, 24-48, and 48-72 hours post-injection.

ウンターで各検体の計数率(cpm)を測定し、投与放射能に対する血中放射能(%Dose/l)を求めた。

尿中排泄は、本剤投与後72時間目まで、蓄尿スケジュール(Table 1)に従い、すべての尿を採取した。分画ごとに尿量を測定した後、それぞれ試験管2本にマイクロピペットで正確に1.0 mlずつ分注し、放射能測定用の検体とした。蓄尿をすべて終えた後に、シンチレーションカウンターで各検体の計数率を測定し、投与放射能に対する累積排泄量(%Dose)を求めた。

3) 全身撮像

撮像スケジュール(Table 1)に従い、中エネルギー用コリメータを装着したGCA-901AまたはGCA-90Bガンマカメラ(東芝社製)で、前面および背面の全身撮像を行った。エネルギー設定は171 keVと245 keVを中心に、ウインドウ幅をそれぞれ±10%とし、マトリックスサイズは256×1024、スキャンスピードは15 cm/分とした。データ処理はmedical image processor GMS-550U(東芝社製)を用いて行った。

投与後5分における前面および背面の総放射能の算術平均を投与総放射能とし、各撮像時期の前面および背面像において、本剤の集積の認められない部位にROIを設定してバックグラウンドとした。

原則として、各撮像時期における前面および背面像に、各臓器を完全に取り囲むようにROIを

設定し、両面のROIに分布した放射能の算術平均の投与量に対する割合(%Dose)を算出した。ただし、表在性の臓器で片面しかROIを設定できない場合は、片面の値より算出した。

4) 体内吸収線量の算出

体内分布の経時的变化に関する定量的データをもとに、MIRD法により体内吸収線量を算出した。

III. 結 果

1. 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

Table 2に示したように、全例とも本剤に起因すると思われる体温、血圧、心拍数、および呼吸数の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血液および尿の臨床検査値の変動は、いずれも正常範囲内のわずかなものであり、本剤に起因すると思われる異常変動は認められなかった(Table 3)。

2. 体内薬物動態

1) 血中放射能の推移

本剤の血中濃度は、投与後1から5分で最大となり、投与後72時間までの血液クリアランス曲

Table 2 Vital signs

Subjects	Pre-inj.	Post-injection							
		1 min	30 min	1 hr	3 hr	6 hr	24 hr	48 hr	72 hr
Temperature (°C)									
M.K.	35.2	36.7	36.6	36.1	35.1	36.4	35.7	35.6	35.9
M.U.	36.7	36.6	36.8	36.6	36.5	36.8	36.0	36.7	36.5
Y.H.	35.8	36.9	36.8	36.7	36.7	37.0	35.9	35.2	36.3
Systolic blood pressure (mmHg)									
M.K.	105	115	130	126	121	108	118	121	114
M.U.	130	140	130	131	134	122	120	112	130
Y.H.	124	124	112	112	131	124	143	128	121
Diastolic blood pressure (mmHg)									
M.K.	70	73	84	79	68	68	77	78	76
M.U.	110	98	92	94	89	81	77	68	80
Y.H.	77	86	71	70	78	81	85	78	70
Pulse rate (/min)									
M.K.	60	55	57	54	69	56	61	66	62
M.U.	91	83	78	75	93	93	76	72	76
Y.H.	68	71	69	69	74	68	75	68	73
Respiration rate (/min)									
M.K.	25	22	22	20	22	19	20	23	20
M.U.	22	20	20	22	22	20	22	22	22
Y.H.	24	22	22	22	24	22	24	25	22
mean	23.7	21.3	21.3	21.3	22.7	20.3	22.0	23.3	21.3

線は2相性を示した(Fig. 1)。初期相の生物学的半減期($t_{1/2\alpha}$)は平均 7.39 ± 2.03 時間、遅延相($t_{1/2\beta}$)では平均 74.6 ± 8.91 時間であり、実効半減期は初期相で平均 6.63 ± 1.63 時間、遅延相で平均 35.5 ± 2.0 時間であった。

2) 尿中排泄率

3名の尿中排泄をFig. 2に示した。投与後1時間、3時間、6時間、24時間、48時間、および72時間における平均累積排泄率は、それぞれ $2.99 \pm 0.42\%$ Dose, $5.68 \pm 0.85\%$ Dose, $7.23 \pm 0.55\%$ Dose, $8.91 \pm 0.46\%$ Dose, $10.50 \pm 0.68\%$ Dose、および $12.00 \pm 0.89\%$ Doseであった。

3) 体内分布

本剤投与後の経時的な全身イメージの1例をFig. 3に示した。本剤投与直後は、全身シンチグラム上、心臓・肺・肝臓・大血管の放射能が高く、肝臓以外の血液プールの放射能は、その後徐々に減少するものの、70.5時間後においても血液プール像は残存した。肝臓の放射能は70.5時間までわずかに増加する傾向にあった。腸管での集積については、3例中1例においてわずかに大腸が描出されただけであった。

各臓器の放射能の経時的推移をTable 4およびFig. 4に示した。心臓および肺への集積は投与直後よりしだいに減少し、血液中の本剤の経時的推

Table 3 Clinical laboratory tests

	Pre-injection			Post-injection 72hr		
	M.K.	M.U.	Y.H.	M.K.	M.U.	Y.H.
Hematology						
RBC 10 ⁴ /μl	447	456	448	465	434	458
Hb g/dl	14.2	14.8	16.1	14.9	14.3	16.6
Ht %	42.0	42.6	44.8	44.2	41.5	46.5
WBC /μl	6100	5700	5800	6200	5100	6500
Neutrophil %	54.8	69.0	65.1	55.8	69.1	65.8
Eosinophil %	7.1	1.2	6.1	7.5	2.9	4.6
Basophil %	1.1	0.5	1.2	1.0	0.4	0.5
Lymphocyte %	33.3	26.3	24.2	32.0	23.4	25.2
Monocyte %	3.7	3.0	3.4	3.7	4.2	3.9
Platelet 10 ⁴ /μl	28.7	22.1	22.8	26.5	19.2	20.2
Blood Chemistry						
GOT IU/l	13	11	23	14	11	24
GPT IU/l	20	16	28	19	15	33
ALP mU/m	156	164	182	151	148	189
LDH U	266	227	271	278	221	262
γ-GTP mU/m	47	19	82	44	20	69
Bilirubin mg/dl	0.9	0.5	0.6	1.4	0.6	0.5
Cholesterol mg/dl	265	209	205	256	209	213
BUN mg/dl	17	22	9	19	22	11
Creatinine mg/dl	0.9	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8
Total Protein g/dl	7.1	7.1	7.2	6.8	6.8	6.9
Albumin %	66.5	65.6	68.2	67.7	64.6	68.4
α ₁ -globulin %	2.4	2.7	2.5	2.1	2.7	2.4
α ₂ -globulin %	6.0	5.1	6.0	6.0	5.8	6.3
β-globulin %	9.8	10.3	9.7	9.4	10.5	9.9
IgG mg/dl	1291	1385	1071	1191	1272	1006
Na mEq/l	140	141	139	143	143	140
K mEq/l	3.7	3.8	3.6	4.0	3.6	3.6
Cl mEq/l	103	105	103	104	107	104
Ca mEq/l	9.6	9.3	9.1	9.4	9.0	9.0

移と類似していたのに対し、肝臓では 70.5 時間後まで徐々に増加する傾向にあった。腎臓への集積は、投与直後より 6 時間後まで増加した後、70.5 時間後までほぼ一定となった。なお、大腸には 22.5 時間後まで本剤の分布は全く認められなかったが、46.5 時間後からはわずかに集積が認められた (Table 4 および Fig. 4)。

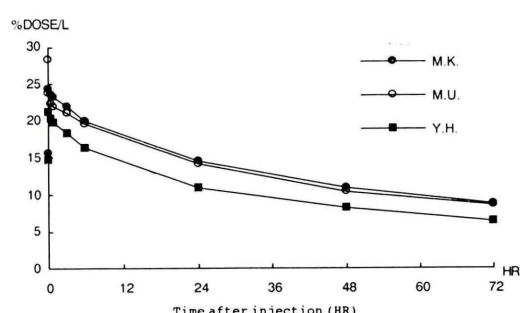
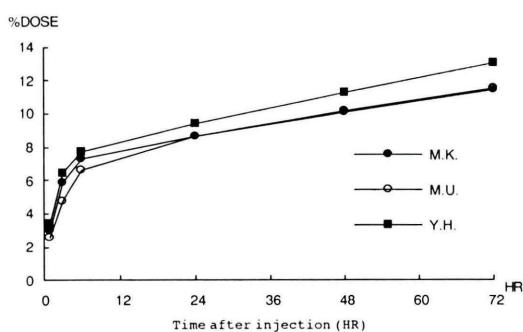
4) 吸収線量

体内分布の結果をもとに、体内吸収線量を

MIRD 法により算出した結果を Table 5 に示す。体内吸収線量は最も多い肝臓で 36.96 ± 5.48 mGy/80 MBq であり、次いで腎臓の 21.89 ± 3.09 mGy/80 MBq であった。精巣は 8.54 ± 4.13 mGy/80 MBq であった。

IV. 考 察

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

Fig. 1 Blood clearance of ^{111}In -DTPA-IgG.Fig. 2 Urine excretion of ^{111}In -DTPA-IgG.

相臨床試験として実施された。

安全性については、全例、本剤投与に起因する自他覚症状の発現、身体所見や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。

本剤の血中の生物学的半減期は、初期相で平均 7.39 ± 2.03 時間、遅延相で平均 74.6 ± 8.9 時間であり、尿中排泄は投与後 72 時間で $12.00 \pm 0.89\%$ Dose であった。今回原料として用いた治療用のヒト免疫グロブリンの、健康成人における血中半減期は、16~26 日と報告されており、これに比べると、今回得られた ^{111}In -DTPA-IgG の血中クリアランスは速やかであり、血中の放射能の一部が、 ^{111}In -DTPA-IgG の分解産物によるものである可能性も考えられる。また、 ^{111}In で標識したタンパク質は、 ^{123}I や ^{99m}Tc で標識した製剤に比べて組織への取り込みが高く^{16~18)}、この一

因として ^{111}In が他のタンパク質と trans-chelation を起こすか hydroxide の形で存在する可能性が示唆されている^{17,19,20)}。しかし、著者らは、本剤投与後のヒトの血液中の ^{111}In -DTPA-IgG の動態を HPLC により追跡し、 ^{111}In -DTPA-IgG が少なくとも投与後 72 時間まで、きわめて安定な状態で血漿中に存在することを確認しており(投稿中)、本剤投与後の少なくとも血漿中の放射能については、ほとんどがインタクトの ^{111}In -DTPA-IgG によるものであると考えられる。原料のヒト免疫グロブリンと本剤との間に血中クリアランスの差が認められる原因については、現在検討中である。

本剤投与後の体内分布の経時的な推移を見ると、本剤は投与後、直ちに血流の多い肺、心臓、肝臓、および排泄臓器である腎臓に分布し、肝臓を除いてはその放射能は経時的に減衰した(Fig. 3)。血液プール像は本剤投与から 3 日後においても残存したが、腹部のバックグラウンドはかなり低く、腸管排泄によるバックグラウンドが問題となる ^{67}Ga -citrate の欠点を十分に補うると思われる。ただし、肝臓への集積は非常に強く、投与後 70.5 時間においても増加する傾向があり、肝臓およびその周辺の病巣の診断はやや困難であると考えられる。胸部は心臓、大血管等によるバックグラウンドが高いが、それらも時間経過とともにかなり低下するので、2~3 日後の遅い時間の撮像においては、影響は少ないとと思われる。実際、肺炎の検出において本剤が有効であった例が多く報告されている^{2,5,9,12,14,15)}。筋肉および骨への集積はあまり高くなく、 ^{111}In 標識白血球の場合に問題となる骨髄への非特異的な集積も認められなかった。したがって、すでに報告されているように²¹⁾、骨髄炎などの整形外科領域の疾患の検出における本剤の有用性が期待される。

肝臓への高い集積から、本剤が腸管からも排泄されることが予想されるが、シンチグラム上 2 日目から腸管の描出を認めた症例があったことから、糞便中にもわずかであるが徐々に排泄されることは明らかである。米国における第 I 相臨床試験でも、投与後 5 日間の糞便中の放射能測定により、

#3 Y.H. (38y.o., 167cm, 67kg)

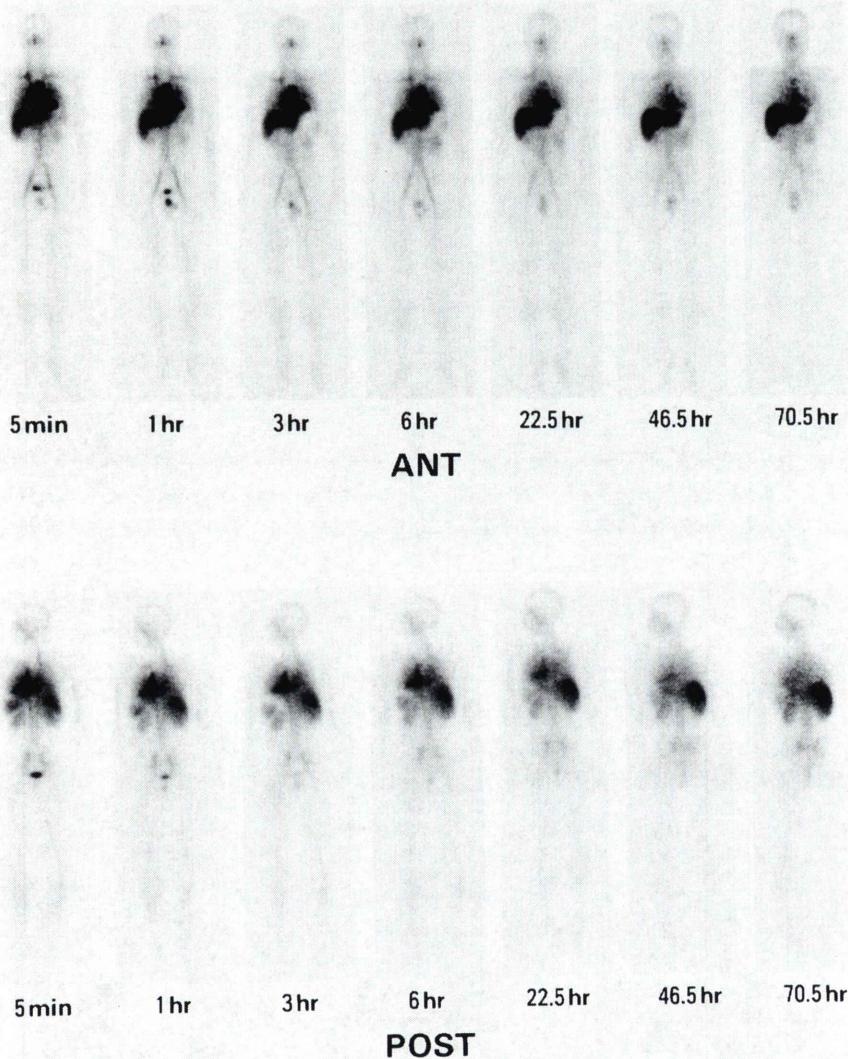
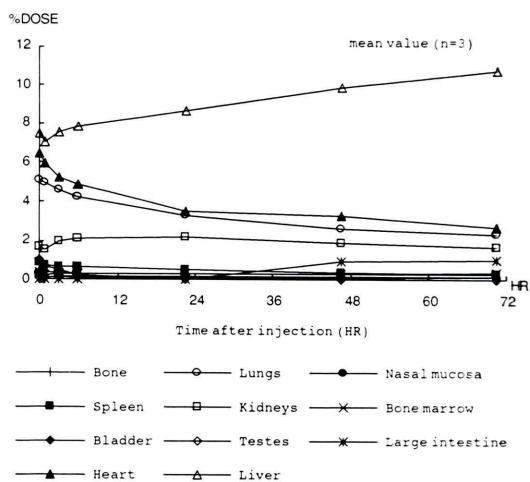


Fig. 3 Whole body images.
(Subject Y.H.)

Table 4 Biodistribution of ^{111}In -DTPA-IgG (% I.D.)

Organ	Post-Injection						mean \pm S.D. (n=3)
	5 min	1 hr	3 hr	6 hr	22.5 hr	46.5 hr	
Nasal mucosa	0.336 \pm 0.097	0.345 \pm 0.047	0.368 \pm 0.089	0.339 \pm 0.016	0.327 \pm 0.019	0.277 \pm 0.070	0.280 \pm 0.074
Lungs	5.080 \pm 0.437	4.981 \pm 0.562	4.592 \pm 0.301	4.220 \pm 0.178	3.258 \pm 0.155	2.612 \pm 0.252	2.335 \pm 0.379
Heart	6.478 \pm 1.996	5.943 \pm 1.608	5.266 \pm 1.227	4.848 \pm 1.108	3.523 \pm 0.383	3.291 \pm 0.632	2.711 \pm 0.247
Liver	7.448 \pm 0.158	7.033 \pm 1.128	7.582 \pm 0.852	7.860 \pm 0.832	8.656 \pm 0.619	9.891 \pm 0.313	10.739 \pm 0.164
Spleen	0.887 \pm 0.432	0.742 \pm 0.406	0.648 \pm 0.266	0.644 \pm 0.289	0.506 \pm 0.208	0.412 \pm 0.213	0.331 \pm 0.239
Kidneys	1.700 \pm 0.463	1.558 \pm 0.551	1.972 \pm 0.346	2.143 \pm 0.364	2.223 \pm 0.544	1.914 \pm 0.297	1.689 \pm 0.309
Large intestine	0	0	0	0	0	0	0.972 \pm 0.364
Bone marrow	0.347 \pm 0.011	0.224 \pm 0.172	0.290 \pm 0.034	0.296 \pm 0.042	0.305 \pm 0.084	0.296 \pm 0.076	0.357 \pm 0.075
Bladder	1.044 \pm 0.057	0.633 \pm 0.126	0.538 \pm 0.299	0.264 \pm 0.249	0	0	0
Testes	0.059 \pm 0.032	0.096 \pm 0.024	0.144 \pm 0.031	0.146 \pm 0.085	0.152 \pm 0.069	0.141 \pm 0.076	0.130 \pm 0.066
Bone	0.126 \pm 0.005	0.079 \pm 0.069	0.130 \pm 0.008	0.123 \pm 0.023	0.114 \pm 0.018	0.121 \pm 0.018	0.139 \pm 0.014

Fig. 4 Biodistribution of ¹¹¹In-DTPA-IgG.

尿に比較してわずかではあるが、排泄を認めてい
る²²⁾。

吸収線量は肝臓、腎臓、心臓の順序で高かった。
しかし 80 MBq を投与した時の吸収線量は、最
も高い肝臓でも 37 mGy であり、炎症イメージ
ングに用いられる⁶⁷Ga-citrate や¹¹¹In 標識白血
球と比較しても十分許容できる値であった^{23,24)}。

本剤は近年、既存の炎症イメージング剤に替わ
る新しい薬剤として期待されている。すなわち、
⁶⁷Ga-citrate のような腸管排泄がないために、腹
部のイメージングが可能であり、また標識白血球
のような調製の煩雑さも伴わず、骨髄における非
特異的な集積もないため、種々の炎症性病変のイ
メージングに、簡便に用いることが可能である。
また、白血球シンチグラフィの実施が困難な、白
血球減少症の患者においても有用である。欧米
における広範な臨床試験においても、いずれも
高い sensitivity および specificity が報告されてい
る^{2,4~15)}。

今回、本邦における健常人を対象とした第Ⅰ相
臨床試験においても、本剤が副作用、被曝いすれ
の観点からも安全性の高い薬剤であることが示さ
れた。したがって、今後、種々の炎症性疾患患者
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。

Table 5 Mean organ absorbed dose of ¹¹¹In-DTPA-IgG

Organ	mean \pm S.D. (n=3) (mGy/80 MBq)
Adrenals	7.50 \pm 0.51
Bladder	0.83 \pm 0.29
Stomach	3.05 \pm 0.13
Small intestine	2.60 \pm 0.55
Large intestine (Upper)	6.10 \pm 1.78
Large intestine (Lower)	0.52 \pm 0.08
Heart	16.24 \pm 1.04
Kidneys	21.89 \pm 3.09
Liver	36.96 \pm 5.48
Lungs	10.67 \pm 0.82
Bone	2.80 \pm 0.21
Bone marrow	2.64 \pm 0.16
Spleen	9.83 \pm 3.99
Testes	8.54 \pm 4.13

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發
現、身体所見や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. 本剤投与後の血中濃度の推移は 2 相性を示
し、生物学的半減期は初期相 ($t_{1/2\alpha}$) で平均 7.39 ± 2.03 時間、遅延相 ($t_{1/2\beta}$) で平均 74.6 ± 8.9 時
間であった。尿中には、投与後 72 時間で $12.00 \pm 0.89\%$ Dose が排泄された。

3. 本剤は、投与後速やかに血液プールに移行
し、主に肝臓、心臓、および肺に分布した。肝臓
への分布はその後もわずかに増加する傾向にあつ
たが、心臓および肺への分布は徐々に減少した。

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できる範囲内
であった。

文 献

- 1) Rubin RH, Young LS, Hansen WP, Nedelman M, Wilkinson R, Nelles MJ, et al: Specific and non-specific imaging of localized Fisher Immunotype 1 *Pseudomonas aeruginosa* infection with radio-labeled monoclonal antibody. *J Nucl Med* **29**: 651-656, 1988
- 2) Fischman AJ, Rubin RH, Khaw BA, Callahan RJ, Wilkinson R, Keech F, et al: Detection of acute inflammation with ¹¹¹In-labeled nonspecific polyclonal IgG. *Semin Nucl Med* **18**: 335-344, 1988
- 3) Rubin RH, Fischman AJ, Nedelman M, Wilkinson R, Callahan RJ, Khaw BA, et al: Radiolabeled, nonspecific, polyclonal human immunoglobulin in the detection of focal inflammation by scintigraphy: Comparison with gallium-67 citrate and technetium-99m-labeled albumin. *J Nucl Med* **30**: 385-389, 1989
- 4) Oyen WJG, Claessens AMJ, Van der Meer JWM, Rubin RH, Strauss HW, Corstens FHM: Indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G: A new radiopharmaceutical for imaging infectious and inflammatory foci. *Clin Inf Dise* **14**: 1110-1118, 1992
- 5) Rubin RH, Fischman AJ, Callahan RJ, Khaw BA, Keech F, Ahmad M, et al: ¹¹¹In-labeled nonspecific immunoglobulin scanning in the detection of focal infection. *N Engl J Med* **321**: 935-940, 1989
- 6) Oyen WJG, Claessens RAMJ, Van Horn JR, Van der Meer JWM, Corstens FHM: Scintigraphic detection of bone and joint infections with indium-111-labeled nonspecific polyclonal human immunoglobulin G. *J Nucl Med* **31**: 403-412, 1990
- 7) Oyen WJG, Claessens RAMJ, Van der Meer JWM, Corstens FHM: Detection of subacute infectious foci with indium-111-labeled autologous leukocytes and indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G: A prospective comparative study. *J Nucl Med* **32**: 1854-1860, 1991
- 8) Wegener WA, Velchik MF, Weiss D, Ter S, Byars A, Neptune M, et al: Infectious imaging with indium-111-labeled nonspecific polyclonal human immunoglobulin. *J Nucl Med* **32**: 2079-2085, 1991
- 9) Serafini AN, Garty I, Vargas-Cuba R, Friedman A, Rauh DA, Neptune M, et al: Clinical evaluation of a scintigraphic method for diagnosing inflammations/infections using indium-111-labeled non-specific human IgG. *J Nucl Med* **32**: 2227-2232, 1991
- 10) Oyen WJG, Van Horn JR, Claessens AMJ, Slooff TJH, Van der Meer JWM, Corstens FHM: Diagnosis of bone, joint, and prosthesis infections with In-111-labeled nonspecific human immunoglobulin G scintigraphy. *Radiology* **182**: 195-199, 1992
- 11) Oyen WJG, Netten PM, Lemmens JAM, Claessens RAMJ, Lutterman JA, Van der Vilet JA, et al: Evaluation of infectious diabetic foot complications with indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G. *J Nucl Med* **33**: 1330-1336, 1992
- 12) Datz FL, Anderson CE, Ahluwalia R, Whiting JH, Gabor FV, Morton KA, et al: The efficacy of indium-111-polyclonal IgG for the detection of infection and inflammation. *J Nucl Med* **35**: 74-83, 1994
- 13) LaMuraglia GM, Fischman AJ, Strauss HW, Keech F, Wilkinson R, Callahan RJ, et al: Utility of the indium-111-labeled human immunoglobulin G scan for the detection of focal vascular graft infection. *J Vasc Surg* **10**: 20-28, 1989
- 14) Oyen WJG, Claessens RAMJ, Raemaekers JMM, De Pauw BE, Van der Meer JWM, Corstens FHM: Diagnosing infection in febrile granulocytopenic patients with indium-111-labeled human immunoglobulin G. *J Clin Oncol* **10**: 61-68, 1992
- 15) Buscombe JR, Oyen WJG, Grant A, Claessens RAMJ, Van der Meer J, Corstens FHM, et al: Indium-111-labeled polyclonal human immunoglobulin: Identifying focal infection in patients positive for human immunodeficiency virus. *J Nucl Med* **34**: 1621-1625, 1993
- 16) Halpern SE, Stern PH, Hagan PL, et al: Radio-labelling of monoclonal tumor antibodies, comparison of I-125 and In-111-anti-CEA with Ga-67 in a nude mouse-human colon tumor model. *Clin Nucl Med* **6**: 453-457, 1981
- 17) Khaw BA, Cooney J, Edgington T, Strauss HW: Differences in experimental tumor localization of dual-labeled monoclonal antibody. *J Nucl Med* **27**: 1293-1299, 1986
- 18) Claessens RAMJ, Oyen WJC, Van der Meer JWM, Corstens FHM: Scintigraphic detection of inflammation foci with radiolabeled proteins. *J Nucl Med* **31**: 810-811 (abstract), 1990
- 19) Kulprathipanja S, Hnatowich DJ, Evans G: The effect of pH on the in vivo and in vitro behavior of complex-free ⁶⁸Ga and ^{113m}In. *Int J Nucl Med Biol* **5**: 140-144, 1979
- 20) Subramanian KM, Wolf W: A new radiochemical method to determine the stability constants of metal chelates attached to a protein. *J Nucl Med* **31**: 480-488, 1990
- 21) Wegener WA, Alabi A: Diagnostic imaging of musculoskeletal infection. *Orthop Clin North Am* **22**: 401-418, 1991
- 22) Rauh DA: Clinical imaging guide ¹¹¹In IgG for imaging inflammation/infection: phase I results. Washington Crossing, N.J.: R.W. Johnson Phar-

- maceutical Research Institute, 1989
- 23) Chilton SW, Burchiel NE, Watson NE Jr: Radio-pharmaceuticals for imaging tumors and inflammatory processes: gallium, antibodies and leukocytes, In Swanson DP, Chilton HM, Thrall JH (eds), Pharmaceuticals in Medical Imaging, New York, Macmillan Publishing Co., Inc., 1990, p. 564
- 24) MIRD/Dose estimate report no. 2. Summary of current radiation dose estimates to humans from ⁶⁶Ga-, ⁶⁷Ga-, ⁶⁸Ga-, and ⁷²Ga-citrate. J Nucl Med 14: 755-756, 1973

Summary

Phase I Clinical Study for ¹¹¹In-DTPA-IgG

Atsushi KUBO*, Kayoko NAKAMURA*, Jun HASHIMOTO*, Teisuke HASHIMOTO*, Toshikazu SAMMIYA*, Shozo SHIMIZU* and Kaoru SHIMADA**

*Department of Radiology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

**Central Hospital of Social Health Insurance, Tokyo

A phase I study was performed in three health volunteers to evaluate the safety and bio-distribution of ¹¹¹In-DTPA-IgG, a newly developed imaging agent for inflammation/infection. No adverse effect was observed. There were no clinically significant changes in blood chemistry, hematology, and urinalysis parameters, physical examinations or vital signs. ¹¹¹In-DTPA-IgG in blood exhibited a biexponential disappearance, consisting of a fast component ($t_{1/2} \alpha$) ranging from 5.72 to 8.51 hours, and a slow component ($t_{1/2} \beta$) ranging from 34.0 to 35.5 hours. Twelve percent of the injected dose was eliminated in the urine within 72 hours. Dosimetry estimates indi-

cated that up to 80 MBq of ¹¹¹In-DTPA-IgG can be safely administered to subjects without exceeding generally accepted absorbed dose for other scintigraphic procedures for inflammation/infection. The organs receiving the highest absorbed dose was the liver followed by the kidneys, heart, and lungs. Each of these organs received less than 40 mGy per 80 MBq administered.

The safety data and dosimetry estimates indicated that it is safe to proceed with phase II studies with a 40-80 MBq dose of ¹¹¹In-DTPA-IgG.

Key words: ¹¹¹In polyclonal human IgG, Bio-distribution, Dosimetry, Inflammation/Infection.