



Title	超常磁性酸化鉄製剤SH U 555 AのMRI肝臓造影における用量検討
Author(s)	廣橋, 伸治; 市川, 智章; 谷本, 伸弘 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(9), p. 539-550
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16045
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

超常磁性酸化鉄製剤SH U 555 AのMRI肝臓造影における用量検討

廣橋 伸治¹⁾ 市川 智章²⁾ 谷本 伸弘³⁾ 磯部 義憲⁴⁾ 蜂屋 順一⁵⁾
斎藤 和博⁶⁾ 磯田 裕義⁷⁾ 西村 浩⁸⁾ 桑鶴 良平⁹⁾ 後閑 武彦¹⁰⁾
村上 卓道¹¹⁾ 中野 重行¹²⁾ 芹生 卓¹³⁾

¹⁾奈良県立医科大学放射線科 ²⁾山梨大学医学部放射線科 ³⁾慶應義塾大学医学部放射線診断科

⁴⁾北里大学東病院放射線科 ⁵⁾杏林大学医学部放射線科 ⁶⁾東京医科大学霞ヶ浦病院放射線科

⁷⁾関西医科大学放射線科 ⁸⁾久留米大学医学部放射線科 ⁹⁾東京臨海病院放射線科

¹⁰⁾昭和大学医学部放射線科 ¹¹⁾大阪大学大学院医学系研究科医用制御工学講座

¹²⁾大分医科大学医学部臨床薬理学教室(割付責任者) ¹³⁾日本シエリング株式会社診断薬放射性医薬品臨床開発部

はじめに

超常磁性酸化鉄(superparamagnetic iron oxide: SPIO)は、投与後主に肝臓の細網内皮系(Kupffer細胞)に取りこまれ、肝信号を低下させることにより、微小な肝腫瘍の検出能を向上させることが知られている¹⁾。腫瘍内の信号低下の有無はKupffer細胞の有無によることから、腫瘍の鑑別診断においても役立つ可能性がある²⁾と報告されている³⁾。SPIO製剤としては、フェリデックス[®]が市販されており、その有用性は国内外で数多く報告されている⁴⁾。30分の点滴を要することが造影前後のMRI撮像を行ううえでの難点となっている。SH U 555 Aは、ドイツ・シエリング社により開発されたカルボキシデキストランで被覆されたSPIO製剤(濃

度：鉄として0.5mmol/ml)で、静注投与が可能である⁵⁾。

SH U 555 Aの肝MRI造影に必要な投与量については、本邦において、肝細胞癌を主とした肝腫瘍患者において4, 8, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ (= 0.008, 0.016, 0.032ml/kg)の投与量を用いて検討された結果、臨床至適用量は8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ と結論されている⁶⁾。しかしながら、本剤の臨床第III相試験は、体重範囲で設定した体重45kg未満ではSH U 555 A 0.7ml, 45kg以上70kg未満では1.1ml, 70kg以上は1.4mlの投与量を用いて1996～1997年に実施され⁷⁻⁹⁾、その投与量は、体重換算した際8～12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ に相当した。投与量の上限と設定された12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の妥当性が第III相試験以前に確認されていないため、今回、12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の投与量を安全性及び有効性において8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ と比較検討する臨床試験を

Dose Investigation of Superparamagnetic Iron Oxide (SPIO) SH U 555 A in Liver MR Imaging

Shinji Hirohashi¹⁾, Tomoaki Ichikawa²⁾,
Akihiro Tanimoto³⁾, Yoshinori Isobe⁴⁾,
Junichi Hachiya⁵⁾, Kazuhiro Saito⁶⁾, Hiroyoshi Isoda⁷⁾,
Hiroshi Nishimura⁸⁾, Ryohei Kuwatsuru⁹⁾,
Takehiko Gokan¹⁰⁾, Takamichi Murakami¹¹⁾,
Shigeyuki Nakano¹²⁾, and Taku Seriu¹³⁾

SH U 555 A, a new superparamagnetic iron oxide (SPIO) contrast agent for liver MR imaging, was investigated in terms of safety and efficacy. Eighty-four patients with suspected malignant liver tumor were randomly allocated to two groups: the L dose group (8 $\mu\text{mol Fe/kg}$) and H dose group (12 $\mu\text{mol Fe/kg}$). Efficacy was qualitatively evaluated through blinded reading of the MR images. Assessment of the images revealed no consistent differences between the L and H dose groups. During the 3- to 4-day observation period, a total of 16 adverse events were observed in 11 patients: 8 patients in the L dose group and 3 patients in the H dose group. Nasal bleeding occurred in 2 of these cases in the H dose group 2 and 4 days, respectively, after injection. Although patients in the H dose group showed a significantly larger transient decrease in Coagulation Factor XI at 4–6 hr post-injection (p. i.) than patients in the L dose group, analysis of covariance revealed an estimated 6.5% difference. There was no prolongation of APTT or change in Factor XI at 72–96 hr p. i. Because there were no clinically significant differences between the L and H doses, both were considered to be safe and effective.

Research Code No.: 502.9

Key words: MRI, Contrast media, Superparamagnetic iron oxides (SPIO), Liver tumor

Received Jan. 27, 2003; revision accepted July 30, 2003

- 1) Department of Radiology, Nara Medical University
- 2) Department of Radiology, Yamanashi University School of Medicine
- 3) Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine
- 4) Department of Radiology, Kitasato University East Hospital
- 5) Department of Radiology, Kyorin University School of Medicine
- 6) Department of Radiology, Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital
- 7) Department of Radiology, Kansai Medical University
- 8) Department of Radiology, Kurume University School of Medicine
- 9) Department of Radiology, Tokyo Rinkai Hospital
- 10) Department of Radiology, Showa University School of Medicine
- 11) Department of Diagnostic Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine
- 12) Department of Clinical Pharmacology, Oita Medical University
- 13) Clinical Development Diagnostics and Radiopharmaceuticals Department, Nihon Schering K.K.

別刷請求先
〒634-8522 奈良県橿原市四条町840
奈良県立医科大学放射線科
廣橋 伸治

追加実施した。本剤投与後4～6時間に血液凝固第XI因子が用量に依存して一過性に低下することが報告されており^{6), 10)}, 8 μ mol Fe/kg投与では平均で約10%の活性低下を示したが, その際活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)には臨床的に問題となる変動は認めなかったと報告されている⁶⁾。これらのことから, 本試験の安全性の検討では, 第XI因子とAPTTの変動量に注目した。その試験結果を, 以下に報告する。

対象及び方法

本試験は, 治験審査委員会で承認が得られた全国8医療機関(Table 1)において, 2001年1月から5月の間に実施した。

1. 対象

対象は, 肝細胞癌, 転移性肝癌, あるいは胆管細胞癌が疑われる肝腫瘍を有することが超音波, CT等で確認され, MRI検査を必要とした年齢20～85歳の入院患者とした。

2. 試験薬剤

試験薬剤は, 1ml中に鉄として0.5mmolのferucarbotranを含有するSH U 555Aの1.6mlバイアルを使用した。

3. 投与量及び投与方法

SH U 555Aの8 μ mol Fe/kgあるいは12 μ mol Fe/kg (0.016ml/kgあるいは0.024ml/kg)のいずれかの投与量を, 割付けられた治験薬の投与量指示書に従い投与した。投与量は, 割付責任者が, 封筒法による無作為割付を行った。

4. MRI検査の撮像法

治験薬投与前後に, 以下の条件の肝MRI撮像を6施設では1.5T装置, 2施設では1.0T装置を用いて行った。

投与前: T2強調高速Spin Echo画像(TR=2500～7500, TE=64～108, 息止めあるいは呼吸同期による)およびT1強調Gradient Echo画像(TR=100～180, TE=1.6～6)を撮像する。

投与後: 投与後10～20分の間に, 投与前と同一条件・方向・断面のT2強調高速Spin Echo画像を撮像する。

各医療機関でのMR使用機種, 撮像条件はTable 2に示す。

5. 有効性の評価方法

治験担当医師は, 本剤投与前後に撮像したMRI画像を, 下記の有効性判定基準で評価した。

また, 治験担当医師が提出した前述の撮像法による主な肝病巣のMRI画像フィルムを, 投与量や医療機関名, 患者名等を盲検化したうえで割付責任者が無作為化し, 臨床治験に関与していない放射線科医3名(Table 1)が, 治験担当医師と同一の判定基準で読影判定を行った。なお, 前相の臨床試験成績との比較検討を可能とするため, 有効性の判定方法は1995年に実施された本治験薬の後期第II相試験⁶⁾と

同一とした。

1) 肝と病変のコントラスト

本剤投与前後に撮像した画像それぞれについて, 下記基準に従い周囲肝と病変のコントラストを判定した。

- +++ : 肝と病変のコントラストは極めて明瞭である
- ++ : 肝と病変のコントラストは明瞭である
- +
-
- ×

2) 肝実質の信号低下度

投与前後に撮像した画像を比較し, 投与後の肝実質の信号低下の程度及び均一度を下記基準に従い判定した。

- 1: 造影による肝実質の信号低下は, 極めて良好で均一である
- 2: 造影による肝実質の信号低下は, 良好でほぼ均一である
- 3: 造影による肝実質の信号低下は不均一で, 十分な部位と不十分な部位がある
- 4: 造影による肝実質の信号低下は, 全般的に不十分である
- 5: 造影による変化は無かった
- 6: 判定不能

3) 造影による診断能の向上性

本剤投与前の全画像と投与後の画像を比較し, 病変の大きさ, 位置, 辺縁の鮮明さ等から, 造影による診断能の向上性を存在診断, 拡がり診断, 質的診断及び総合評価について下記の基準に従い判定した。

(1) 存在診断

造影による病変の有無の明瞭性及び肝と病変のコントラストの向上等を, 下記基準で判定した。

- +++ : 病変の存在の有無は明瞭になった
- ++ : 病変の存在の有無はやや明瞭になった
- ± : 病変の存在の有無は特に明瞭とはならなかった
- : 病変の存在の有無は不明瞭になった
- ×

(2) 拡がり診断

造影による病変の拡がり, 形態, 位置等の診断能の向上性を, 下記基準に従い判定した。

- +++ : 病変の拡がり及び位置が著しく明瞭となった
- ++ : 病変の拡がり及び位置が明瞭となった
- +
- ± : 病変の拡がり及び位置は特に明瞭とはならなかった
-
- ×

(3) 質的診断

造影による病変の質的診断(鑑別診断)能の向上性を, 下記基準に従い判定した。

- +++ : 病変の質的診断の情報が著しく向上した
- ++ : 病変の質的診断の情報が向上した
- +

Table 1 List of institutions, investigators/subinvestigators, and blinded readers of the study

Names of Institution and Department of the Clinical Study	Investigators	Subinvestigators
Department of Diagnostic Radiology, Keio Univ. Hospital	Akihiro Tanimoto	Masahiro Jinzaki, Hiroshi Shinmoto, Tadayoshi Kurata
Department of Radiology, Gastroenterology and Gastrointestinal Surgery, Kitasato Univ. East Hospital	Yoshinori Isobe	Mayumi Sasaki, Masakazu Takigawa, Shigehiro Kokubu, Akitaka Shibuya, Hitoshi Hidaka, Munenori Yoshida
Department of Radiology and 1 st Medicine, Yamanashi Univ. Hospital	Tomoaki Ichikawa	Hiroto Nakajima, Kazuhito Uozumi, Shunichi Okada
Department of Radiology and 3 rd Medicine, Kyorin Univ. Hospital	Junichi Hachiya	Taro Takahara, Hiroshi Haradome, Yasushi Morita
Department of Radiology, Nara Medical Univ. Hospital	Shinji Hirohashi	Satoru Kitano
Department of Radiology, Kansai Medical Univ. Hospital	Hiroyoshi Isoda	Satoshi Sawada, Mikio Akai, Tamaki Asakura
Department of Radiology, Kurume Univ. Hospital	Hiroshi Nishimura	Kazuaki Ohkuma, Shuji Nagata
Department of Radiology and 5 th Medicine, Tokyo Medical Univ. Kasumigaura Hospital	Fumio Kotake	Kazuhiro Saito, Tsuyoshi Hashimoto, Yuji Mizokami, Hiroshi Nakamura
Blinded Readers		
Department of Radiology, Tokyo Rinkai Hospital	Ryohei Kuwatsuru	
Department of Radiology, Showa Univ. Hospital	Takehiko Gokan	
Department of Diagnostic Medicine, Osaka Univ. Hospital Graduate School of Medicine	Takamichi Murakami	

Table 2 Machines and parameters of MR imaging used

Institution	Machine used		T2W-FSE				Other condition	T1W-GRE			
			TR (ms)	TE (ms)	Echo train length	Matrix		TR (ms)	TE (ms)	Flip angle (°)	Matrix
Keio Univ. Hospital	SIGNA Horizon LX	1.5T	2500	94.7	12	256×160	RH	125–130	1.6–2.1	90	512×256
			7058	86.8	16	256×192	Respiration gated*, fat suppression				256×256
Kitasato Univ. East Hospital	SIGNA Horizon	1T	3000–6315	84	6	512×256	Respiration gated	140–150	1.7	90–110	512×192
Yamanashi Univ. Hospital	SIGNA Horizon	1.5T	3333–7500	80.4–81.5	8	256×192	Respiration gated	170	4.2	90	256×128
Kyorin Univ. Hospital	MAGNETOM Vision	1.5T	3000	128	23	256×133	RH	120–140	4.1–4.7	90	256×140
Nara Med. Univ. Hospital	MAGNETOM Expert	1T	4001	90	33	256×165	RH	180	3.5	90	123–140×256
Kansai Med. Univ. Hospital	SIGNA Horizon LX Echospeed	1.5T	4000	64.4	36	448×192	RH	100	1.7	90	512×224
Kurume Univ. Hospital	EPIOS 15	1.5T	3586	105	13	256×140	Respiration gated	181	6	70	256×100
Tokyo Med. Univ. Kasumigaura Hospital	MAGNETOM Symphony	1.5T	4402–4259	108	29	256×116	RH	165	4.5	90	256×112

RH: under respiration holding; *: used in one patient

- ±：病変の質的診断の情報は特に向上しなかった
- －：病変の質的診断の情報は低下した
- ×：判定不能

(4)総合評価

存在診断、拡がり診断の判定を総合した結果と質的診断の判定に基づき、造影による診断能の向上性の総合評価を以下の基準に従い判定した。

- +++：造影により診断能は大きく向上した
- ++：造影により診断能は向上した
- ＋：造影により診断能はやや向上した
- ±：造影により診断能は向上しなかった
- －：造影により診断能は低下した
- ×：判定不能

4)MR信号強度の定量的評価

本剤投与前後に撮像したT2強調高速Spin Echo法(同一条件・方向・断面)の主病巣を含む画像において、主病巣と肝臓の信号強度(SI)、および、phase encoding方向のアーチファクトを避けてbackground noiseのS.D.を測定した。測定されたSIより、SNR(signal-to-noise ratio)及びCNR(contrast-to-noise ratio)を下記の式により算出し、さらにそれぞれの相対的变化率を[投与前－投与後]/投与前で算出した。

$$\text{SNR} = [\text{肝臓のSI}] / [\text{Background noiseのS.D.}]$$

$$\text{CNR} = [(\text{病変部のSI}) - (\text{肝臓のSI})] / [\text{Background noiseのS.D.}]$$

6. 安全性の評価方法

1)有害事象

有害事象の観察期間は、治験薬投与直前から、原則として治験薬投与後3日(72±4時間後の臨床検査採血時)までとしたが、3日後が休日の場合には4日後(96±4時間後)までとした。有害事象の程度は、軽度(患者が容易に耐えられた)、中等度(患者の日常活動が一部制限された)、高度(患者の日常活動が強く制限された)の3基準で評価した。有害事象と治験薬との関連性は、以下の基準で判定した。

1：関連性なし、2：関連性は考えにくい、3：関連の可能性あり、4：おそらく関連性あり、5：明らかに関連性あり。関連性が、3：関連の可能性あり、4：おそらく関連性あり、5：明らかに関連性ありと判定されたものを副作用とすることとした。

2)臨床検査

MRI検査前、投与4～6時間後(以下、4時間後)および72±4時間後(以下、72時間後)に採血を行い、また、MRI検査前及び投与後72±4時間に採尿を行い、下記項目を測定した。投与後3日が休日の場合は、投与後96±4時間に採血・採尿を行った。血液検査は株式会社ビー・エム・エル(BML)で測定し、尿検査は各施設で実施した。

血液一般検査

白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、白血球分画

血液生化学検査

GOT、GPT、γ-GTP、ALP、LDH、ChE、アミラーゼ、総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、血清鉄、TIBC、UIBC、フェリチン、トランスフェリン、Na、K、Ca、Cl

血液凝固系

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、プロトロンビン時間(PT)、第XI因子

尿検査

蛋白、糖、ウロビリノーゲン(定性半定量)

治験担当医師は、投与前と投与後の臨床検査値を比較して異常変動の有無を判定し、異常変動「有」の場合は、異常変動と治験薬との関連性を、有害事象と同じ基準に従い判定した。また、治験薬との関連性に関係なく、臨床的に問題となる異常変動と考えられる場合には、有害事象としても報告することとした。

3)バイタルサイン(血圧、脈拍数)

MRI検査前及びMRI検査終了直後に血圧及び脈拍数を測定した。異常変動「有」と認められた場合には、異常変動と治験薬との関連性を有害事象と同様の基準で判定した。

7. 解析方法

2用量群の比較可能性は、患者背景の偏りをWilcoxon順位検定、Fisher's Exact検定、対応のないt検定を用い、有意水準両側15%で検討した。有効性評価項目のうち、判定結果の解析は、読影医ごとに2用量群の有効率をそれぞれ算出し、その95%信頼区間を推定した。SNR、CNRの相対的变化率は、2用量群の差の95%信頼区間を推定した。安全性では、臨床検査項目のうち、血液凝固系のAPTTおよび第XI因子については、投与前値を共変量とした共分散分析により、投与4時間後及び72時間後の平均値を用量群ごとに推定し、また、用量群間の投与後推定値の差の90%信頼区間を推定した。

試験成績

1. 患者背景及び解析対象

8μmol Fe/kg群(以下、L群)、12μmol Fe/kg群(以下、H群)それぞれ42例の計84例を対象とした。2用量群の患者背景をTable 3に示す。L群では合併症を有しない症例の頻度がやや高く、有意差がみられた。また、APTTの投与前値に2群間で有意差が認められ、H群で平均値で2秒延長した値であった。その他の項目では有意差は見られなかった。

12μmol Fe/kgの投与量割付であったにもかかわらず8μmol Fe/kgが投与された例が1例みられ、同1例はAPTT、凝固因子XIと有効性の解析からは除外したが、その他の安全性の解析は割付られたH群に含めて行った。また、疑われた肝腫瘍がMRI検査では認められなかった6例、及び投与前・後のMRI撮像条件が異なった1例は、有効性の解析対象から除外した。

Table 3 Demographic and other characteristics of the patients in two dose groups

Factor		L Dose Group (n=42)	H Dose Group (n=42)	Statistical Test
Sex	M	32 (76.2)	29 (69.0)	p=0.625 (Fisher's Exact test)
	F	10 (23.8)	13 (31.0)	
Age (y. o.)	Mean±S. D. min. ~max.	66.5±10.47 23~83	66.7±9.55 41~81	p=0.957 (Wilcoxon rank sum test)
	~64	13 (31.0)	16 (38.1)	p=0.647 (Fisher's Exact test)
	65~	29 (69.0)	26 (61.9)	
Body weight (kg)	Mean±S. D. min. ~max.	57.9±9.75 36~86	57.9±11.26 33~82	p=0.946 (Wilcoxon rank sum test)
MRI diagnosis	HCC	28 (66.7)	34 (81.0)	p=0.384 (Fisher's Exact test)
	metastasis	5 (11.9)	4 (9.5)	
	CCC	1 (2.4)	1 (2.4)	
	Others	8 (19.0)	3 (7.1)	
Concomitant diseases	No	6 (14.3)	1 (2.4)	p=0.109* (Fisher's Exact test)
	Yes	36 (85.7)	41 (97.6)	
Liver cirrhosis	Yes	27 (64.3)	30 (71.4)	—
Child-Pugh score	Child A	19 (45.2)	21 (50.0)	
	Child B	6 (14.3)	9 (21.4)	
	Child C	2 (4.8)	0 (0.0)	
Allergic history	No	40 (95.2)	39 (92.9)	p=1.000 (Fisher's Exact test)
	Yes	2 (4.8)	3 (7.1)	
APTT (Baseline)	Mean±S. D. min. ~max.	30.8±3.10 24.2~36.8	32.7±5.53 24.7~47.2	p=0.060* (t test)
Factor XI (Baseline)	Mean±S. D. min. ~max.	86.4±40.71 34.5~200	74.8±39.59 33.6~200	p=0.190 (t test)
Administered volume (mL) of SH U 555 A	Mean±S. D. min. ~max.	0.93±0.157 0.6~1.4	1.38±0.281 0.8~2	—

(): %

*: p<0.15

2. 有効性

(1) 肝と病変のコントラスト

投与前後のT2強調高速Spin Echo画像における肝と病変のコントラストの読影医3名の判定結果をFig. 1に示す。「++: 肝と病変のコントラストが明瞭である」以上の判定がえられたものを有効例として算出した有効率は、投与前では、いずれの読影医でもL群がH群より約10~20%高い値を示し、投与前より腫瘍描出において優れる傾向を示した。投与後には、読影医1のH群の70.0%を除いて80%以上の有効率を示し、また、肝と病変のコントラストの向上がいずれの読影医でも2用量群ともに認められた。

(2) 肝実質の信号低下度

投与後画像における肝実質の信号低下度の3名の読影医の判定結果をFig. 2に示す。「2: 造影による肝実質の信号低下度は、良好ではほぼ均一である」以上の判定が得られたものを有効例として求めた有効率は、いずれの読影医でもH群での有効率がL群よりやや高かったが、2群間の有効率の差は読影医により異なっていた。読影医1のL群での有効率が72.2%と低かったのを除き、各読影医の2用量群の有効

率は88.9%以上を示した。

(3) 造影による診断能の向上性(存在診断, 拡がり診断, 質的診断, 総合評価)

存在診断, 拡がり診断, 質的診断における造影による診断能の向上性, 及び総合評価の読影医3名の判定結果を、担当医師の判定結果とともにTable 4に示す。

① 存在診断

存在診断において「病変の存在の有無はやや明瞭になった」以上の判定が得られたものを有効例として求めた有効率は、読影医1を除いた読影医及び治験担当医の判定で、H群がL群より高い有効率を示した。2群間の有効率の差は、読影医の判定結果ではわずかであった。

② 拡がり診断

拡がり診断において「病変の拡がり及び位置が明瞭になった」以上の判定が得られた例を有効として求めた有効率は、読影医1を除いた読影医及び治験担当医の判定で、H群がL群よりわずかに高い有効率を示した。これらの判定での2群間の有効率の差は、いずれもわずかであった。

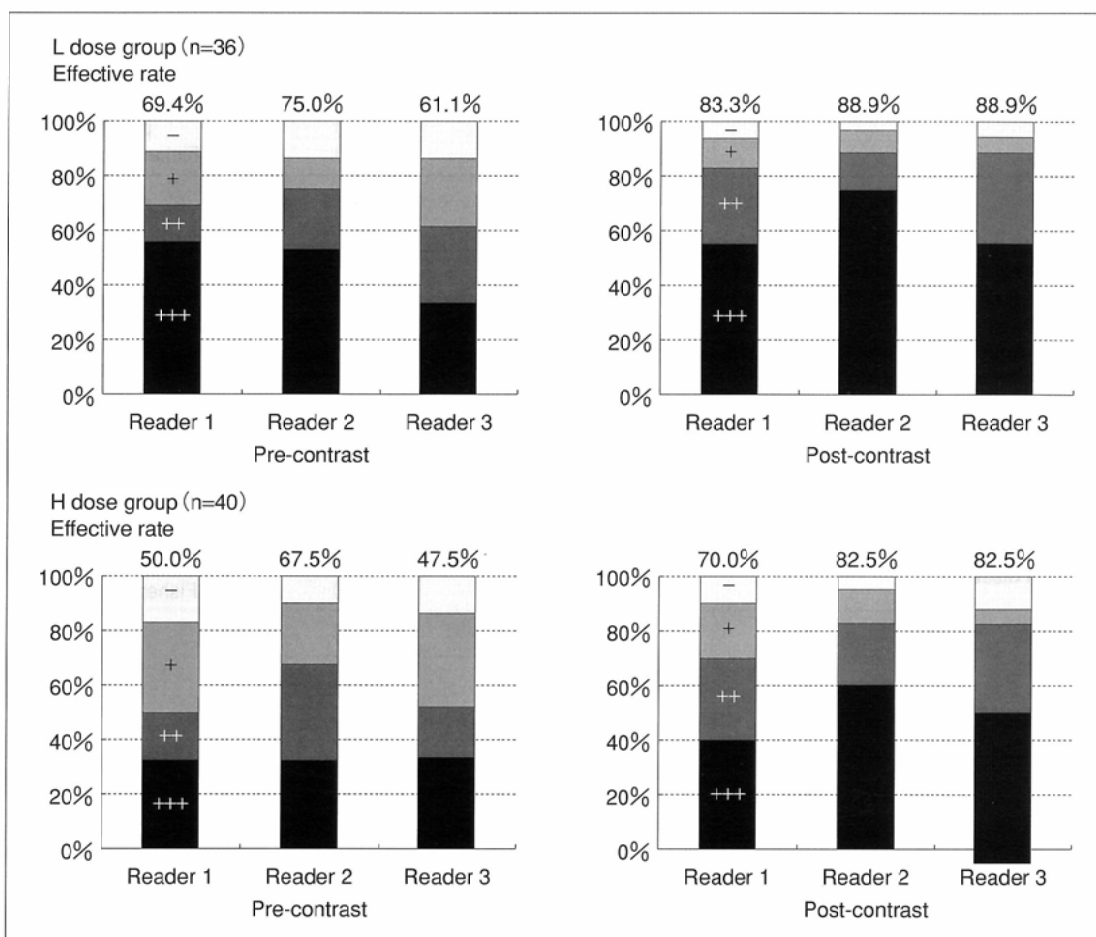


Fig. 1 Contrast between the lesion and surrounding liver parenchyma in pre- and post-contrast T2 weighted images assessed by 3 blinded readers.

Evaluation criteria; ++: The contrast between the lesion and the surrounding liver parenchyma is very distinct, +: The contrast is distinct, -: The contrast is somewhat distinct, -: The contrast is less distinct.

The pre-contrast images of L group (8 $\mu\text{mol Fe/kg}$) show higher contrast than those of H group (12 $\mu\text{mol Fe/kg}$). The post-contrast images of L and H groups show improved contrast compared with the pre-contrast ones.

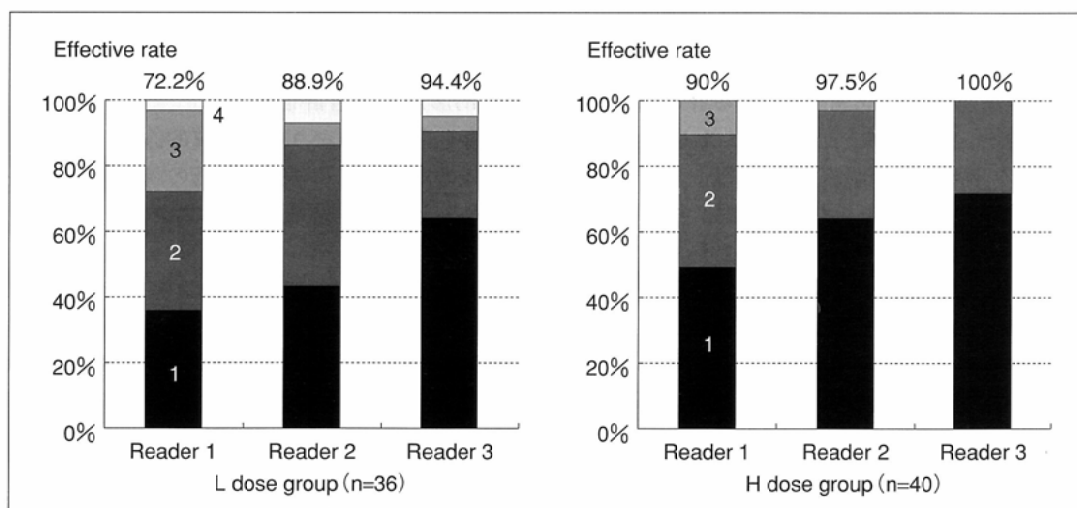


Fig. 2 Decrease in signal intensity of liver parenchyma assessed by 3 blinded readers.

Evaluation criteria; 1: The signal intensity of liver parenchyma decreased remarkably and homogeneously after contrast administration, 2: The signal intensity of liver parenchyma decreased sufficiently and almost homogeneously after contrast administration, 3: The signal intensity of liver parenchyma decreased heterogeneously with sufficient decrease in some regions and insufficient decrease in others after contrast administration, 4: The signal intensity of liver parenchyma decreased after contrast administration, but generally insufficient. Though the effective rate (criteria 1 or 2) is higher in H group, all the results except reader 1 of L group show efficacy rate of 88.9% or higher.

Table 4 Results of assesment diagnostic improvement by contrast enhancement according to blinded readers and investigators

		Dose group		++	+	±	—	×	n	Effective rate* (%)	95% C. I. of effective rate
Lesion detection	Reader 1	L		4	4	26	2	0	36	22.2	10.1~39.2
		H		4	2	30	4	0	40	15.0	5.7~29.8
	Reader 2	L		1	2	33	0	0	36	8.3	1.8~22.5
		H		0	6	34	0	0	40	15.0	5.7~29.8
	Reader 3	L		7	5	22	2	0	36	33.3	18.6~51.0
		H		9	8	21	2	0	40	42.5	27.0~59.1
	Investigators	L		15	6	15	0	0	36	58.3	40.8~74.5
		H		21	12	6	1	0	40	82.5	67.2~92.7
Lesion delineation		Dose group	+++	++	+	±	—	×	n	Effective rate** (%)	95% C. I. of effective rate
	Reader 1	L	6	5	7	8	9	1	35	31.4	16.9~49.3
		H	4	3	13	10	10	0	40	17.5	7.3~32.8
	Reader 2	L	2	3	16	14	1	0	36	13.9	4.7~29.5
		H	1	5	11	21	0	2	38	15.8	6.0~31.3
	Reader 3	L	5	12	7	8	3	1	35	58.3	31.4~66.0
		H	6	15	8	6	2	3	37	62.5	39.5~72.9
	Investigators	L	3	18	5	10	0	0	36	48.6	40.8~74.5
		H	8	17	10	4	1	0	40	56.8	45.8~77.3
	Lesion differentiation	Reader 1	L	10	19	6	0	0	1	35	82.9
H			5	27	8	0	0	0	40	80.0	64.4~90.9
Reader 2		L	5	31	0	0	0	0	36	100.0	90.3~100.0
		H	6	32	0	0	0	2	38	100.0	90.7~100.0
Reader 3		L	8	27	0	0	0	1	35	100.0	90.0~100.0
		H	10	27	0	0	0	3	37	100.0	90.5~100.0
Investigators		L	5	24	6	1	0	0	36	88.6	64.0~91.8
		H	5	28	7	0	0	0	40	82.5	67.2~92.7
Overall evaluation	Reader 1	L	6	17	13	0	0	0	36	63.9	46.2~79.2
		H	4	17	17	2	0	0	40	52.5	36.1~68.5
	Reader 2	L	6	29	1	0	0	0	36	97.2	85.5~99.9
		H	4	34	2	0	0	0	40	95.0	83.1~99.4
	Reader 3	L	11	18	7	0	0	0	36	80.6	64.0~91.8
		H	16	13	11	0	0	0	40	72.5	56.1~85.4
	Investigators	L	5	26	4	1	0	0	36	86.1	70.5~95.3
		H	13	19	8	0	0	0	40	80.0	64.4~90.9

*Number of cases with assessment +or++; **Number of cases with assessment ++or+++

③ 質的診断

質的診断において「病変の質的診断の情報が向上した」以上の判定がえられたものを有効例として求めた有効率は、読影医及び治験担当医のいずれの判定でも80%以上と高く、用量群間の差は特にみられなかった。

④ 総合評価

総合評価において「造影による診断能は向上した」以上の判定がえられたものを有効例として求めた有効率では、3名の読影医及び治験担当医のいずれの判定でも、L群の方がわずかに高い有効率を示した。

(4) SNR及びCNR

投与前・後のT2強調画像におけるSNR及びCNRについて、それぞれの平均値をFig. 3に示す。肝SNRの平均値は、

投与前・後ともにL群がH群よりわずかに低い値を示した。肝SNRの相対的変化率の平均値±S.D.は、L群で 0.44 ± 0.19 、H群で 0.48 ± 0.16 を示し、2群間に有意差は認められなかった。CNRの平均値は、投与前・後ともL群がH群よりやや高い値を示したが、CNRの相対的変化率の平均値±S.D.は、L群が -0.71 ± 1.04 、H群が -2.46 ± 5.04 でH群の方が絶対値が大きく、有意差が認められた。

(5) 症例提示

Fig. 4~5に症例を提示する。

3. 安全性

(1) 有害事象

有害事象の観察期間は、72例では投与後3日まで、12例

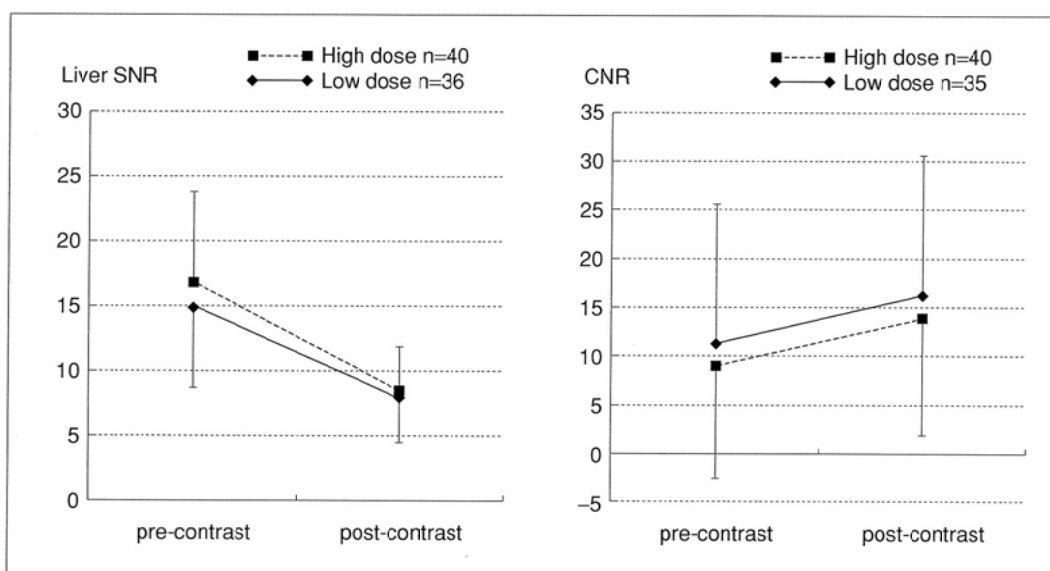


Fig. 3 Mean and SD of liver SNR and CNR of pre- and post-contrast T2 weighted images. Though the mean Liver SNR of pre- and post-contrast imaging is slightly higher in H group than L group, the mean CNR of pre- and post-contrast imaging is higher in L group than H group.

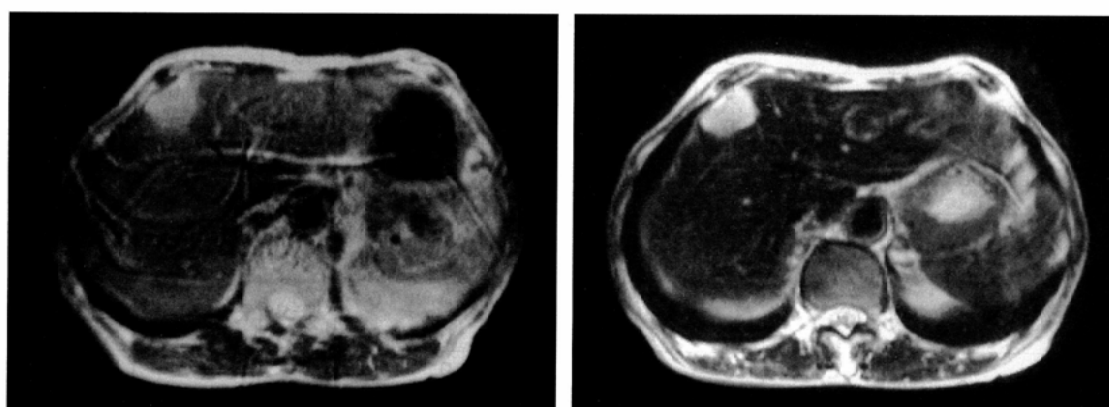


Fig. 4 A 63-year-old woman with liver metastasis from lung carcinoma. A: Pre-contrast T2 weighted Turbo Spin Echo MR image (TR/TE/excitations=4001/90/1, ETL=33) delineated the lesion in the left medial segment. B: Post-contrast T2 weighted Turbo Spin Echo MR image. After administration of 8 μ mol Fe/kg of SH U 555 A, the signal intensity of liver parenchyma decreased sufficiently, and the border of the lesion was clearly delineated.

では4日後までであった。この間に84例において16件の有害事象が11例において認められ、用量別ではL群は8例(発現率19.0%)に13件, H群は3例(同7.1%)に3件であった。16件の有害事象のうちわけをTable 5に示す。有害事象の程度は、血圧の上昇が中等度であった以外、軽度であった。治験担当医師により治験薬との関連性あり(関連性の可能性あり、おそらく関連性あり、明らかに関連性あり)と判断された有害事象、すなわち副作用は、L群は3例(発現率7.1%)での5件, H群は1例(同2.4%)での1件であった。有害事象及び副作用のいずれの発現率においても、用量群間に差は認められなかったが、鼻出血の有害事象がH群において2例認められ、それぞれ投与2日後と4日後の発現であった。

(2) 臨床検査

血液凝固系では、APTTの投与前値が、2用量群間で有意差を示した(Table 3)。第XI因子は、測定値が定量限界を超え活性「200%以上」の結果を示した症例が計6例(L, H群各3例)みられ、これらは測定値の解析対象から除外した。その結果、解析対象での第XI因子の投与前平均値はL群77.7%, H群65.6%で、2群間で有意差がみられた($p=0.023$, Welch test)。投与前値に差が見られたため、APTT及び第XI因子の解析は、投与前値を共変量とする共分散分析を用いて、投与後の調整済み平均を推定し、その2群間の差を検討した。投与4～6時間後(以下、4時間後)のAPTTは、投与前総平均31.7秒に対し、L群, H群でそれぞれ平均31.8秒, 32.5秒と推定され、その差0.7秒の90%信頼区間は-0.1～1.5秒で、差は認められなかった(Table 6)。第XI因子は、

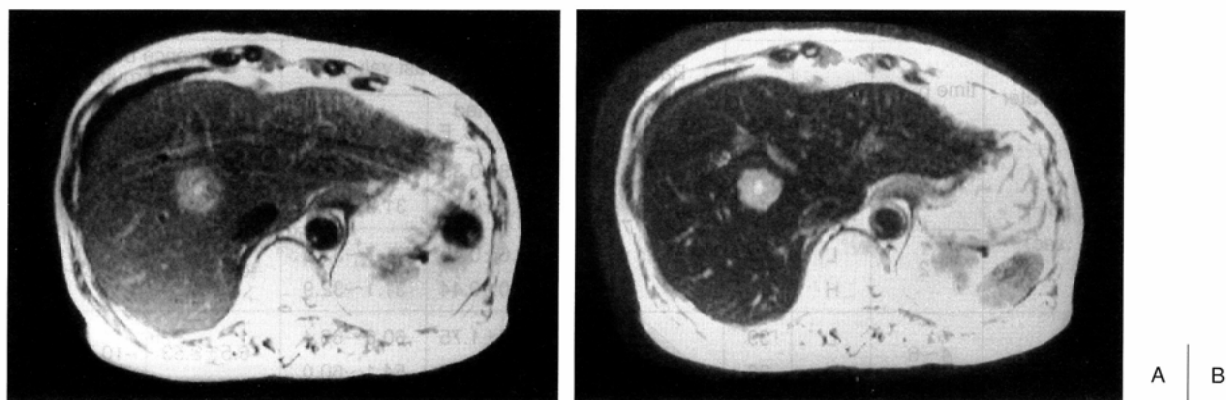


Fig. 5 A 71-year-old woman with liver metastasis from colon carcinoma.
A: Pre-contrast T2 weighted Turbo Spin Echo MR image(4001/90) delineated the main lesion with high-intensity in the center in the right anterior superior segment.
B: Post-contrast T2 weighted Turbo Spin Echo MR image. After administration of 12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ of SH U 555 A, the signal intensity of liver parenchyma became sufficiently low, and the border of the lesion became clearly delineated.

Table 5 List of adverse events observed in the two dose groups

Dose group	sex, age (y. o.) , administered volume of SH U 555 C	Adverse event						
		Symptom	Onset*	Duration	Intensity	Treatment**	Outcome	Drug relationship
L	M, 67, 0.9mL	isomnia	9 hr	continued	mild	Y	improved	Unlikely related
	M, 73, 1mL	cold weat	32 hr	3 hr	mild	N	disappeared	Unlikely related
		dizziness	32 hr	3 hr	mild	N	disappeared	Unlikely related
		orthostatic hypotension	32 hr	3 hr	mild	N	disappeared	Unlikely related
		itching	83 hr	3 hr	mild	N	disappeared	Unlikely related
	M, 79, 0.8mL	headache	5 hr	3 hr	mild	N	disappeared	Possibly related
	M, 75, 0.9mL	urticaria	26 hr	44.5 hr	mild	N	disappeared	Unlikely related
	M, 64, 1.1mL	numbness of fingers	30 min	2 d	mild	N	disappeared	Not related
	M, 65, 0.9mL	increased blood pressure	20 min	48 hr	moderate	N	disappeared	Possibly related
	F, 67, 0.8mL	lumber pain	30 hr	6 hr	mild	N	disappeared	Unlikely related
	F, 58, 0.8mL	malaise	1 hr	30 min	mild	N	disappeared	Possibly related
		cold sweat	1 hr	30 min	mild	N	disappeared	Possibly related
numbness of legs		1 hr	30 min	mild	N	disappeared	Possibly related	
H	F, 77, 0.8mL	light defication desire	2 hr	6 hr	mild	N	disappeared	Unlikely related
	M, 80, 1.4mL	nasal bleeding	91.5 hr	3 hr	mild	N	disappeared	Possibly related
	F, 62, 1.0mL	nasal bleeding	40 hr	unknown	mild	N	disappeared	Not related

*Time after the administration

**Y: medication done; N: medication not done

投与前総平均71.7%の活性値に対し、4時間後にL群は63.5%、H群は57.0%と推定され、低下量の差(H-L)は-6.5%、その90%信頼区間は-10.7~-2.3%であり、H群での低下がL群より有意に大きいと推定された。なお、投与72時間後にはいずれの項目でも2群間に差は認められなかった。

その他の臨床検査結果では、鉄関連の臨床検査項目にお

いて、4時間後に投与量に依存した血清鉄の上昇、不飽和鉄結合能(UIBC)の低下が認められたが、72時間後には変動は認められなかった。4時間後の血清鉄の投与前に比べた上昇は、平均でL群で29 $\mu\text{g/dL}$ 、H群で54 $\mu\text{g/dL}$ であった。血清フェリチンでは、72時間後に投与前と比べて平均でL群49ng/ml、H群81ng/mlの上昇が認められ、H群の上昇はL群

Table 6 Result of analysis of covariance on APTT and Coagulation Factor XI in the two dose groups

parameter	time p. i.* (hr)	Dose group	n	Baseline value used for adjustment	Post-contrast values		Difference between dose groups	
					adjusted mean±S. E.	90% C. I.	Diff. ±S. E.	90% C. I.
APTT (sec)	4~6	L	42	31.7	31.8±0.35	31.1~32.5	0.7±0.49	-0.1~1.5
		H	41		32.5±0.34	31.8~33.2		
	72	L	42		32.6±0.45	31.7~33.5	-0.6±0.63	-1.6~0.5
		H	41		32.0±0.44	31.1~32.9		
Factor XI (%)	4~6	L	39	71.7	63.5±1.75	60.6~66.4	-6.5±2.53	-10.7~-2.3
		H	38		57.0±1.77	54.1~60.0		
	72	L	39		65.8±1.59	63.1~68.4	1.2±2.3	-2.7~5.0
		H	38		66.9±1.61	64.3~69.6		

*p. i.: post injection; S. E.: standard error; C. I.: confidence interval

Table 7 Abnormal change in laboratory tests

Dose group	L			H		
n	42			42		
Drug relationship	I~III	IV, V	Total	I~III	IV, V	Total
No. of patients with abnormal changes (incidence: %)	16 (38.1)	1 (2.4)	17 (40.5)	25 (59.5)	1 (2.4)	26 (61.9)
Test* on incidence of abnormal changes with I~III relationship	p=0.080					
No. of events	24	1	25	36	4	40
Hematology						
WBC				1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.8)
Platelets	1 (2.5)		1 (2.5)			
Lymphocytes	1 (2.4)		1 (2.4)			
Blood chemistry						
Amylase	1 (2.4)		1 (2.4)			
BUN				1 (2.4)		1 (2.4)
Total bilirubin					1 (2.4)	1 (2.4)
Serum iron	1 (2.4)		1 (2.4)	5 (11.9)		5 (11.9)
UIBC	1 (2.4)		1 (2.4)	5 (11.9)		5 (11.9)
Ferritin	7 (16.7)		7 (16.7)	11 (26.2)		11 (26.2)
Coagulation						
APTT	2 (4.8)		2 (4.8)			
Factor XI	9 (22.0)		9 (22.0)	12 (29.3)		12 (29.3)
Urinalysis						
Urine protein					1 (2.4)	1 (2.4)
Urine glucose		1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.9)
Urobilinogen	1 (2.4)		1 (2.4)			

*Fisher's Exact test

(%)

【Criteria of drug relationship】

I: definitely related; II: probably related; III: possibly related; IV: unlikely related; V: not related

より有意に大きかった。

臨床検査において治験担当医師が異常変動と判断した変動は、L群で17例に25件、H群で26例に40件認められたが、発現率に有意差は認められなかった(Table 7)。異常変動の

大半は血清鉄、UIBC、血清フェリチン、及び血液凝固第XI因子の変動であった。

(3) バイタルサイン

MRI検査終了時のバイタルサイン(血圧、脈拍数)におけ

る異常変動は、L群で4例、H群で2例認められた。うちわけは、L群では、血圧上昇2例、血圧上昇と脈拍数低下を示したものの1例、血圧低下1例で、H群では血圧上昇2例であった。投与前・後の血圧、脈拍数の平均値に有意な変動は認められなかった。治験薬投与との関連性がありと判断されたバイタルサインの異常変動は、有害事象としても報告されている血圧上昇(Table 5)と脈拍数低下を同時に示したL群の1例のみであった。本例は、投与前に血圧170/110、脈拍数72であったが、投与後20分の測定で血圧200/100、脈拍数60と変動した。MRI検査前より血圧の変動が認められていたが、有害事象発現後の経過観察中も変動が持続し、翌日より降圧剤の内服を開始し、投与2日後に投与前値へ回復した。

考 察

肝腫瘍のMRI診断においては、SPIOの他に、細胞外液に分布するガドリニウム造影剤が使われており、また、肝細胞に特異的な造影剤も開発されている。この中で、SPIOは、肝の信号を低下させることにより腫瘍のコントラストを向上させ、微小な腫瘍の検出を向上させる点が第一に期待されている¹⁾。SPIOによる腫瘍検出の向上のためには、造影後に良好な肝信号低下が得られ、良好な腫瘍と肝のコントラストが得られることが、前提となる。今回のSH U 555 Aの有効性検討において、この観点から、評価項目として肝実質の信号低下度及び肝と病変のコントラストを、また、定量的な評価として肝のSNR、CNRを評価した。その結果、肝実質の信号低下度の3名の読影判定では、12 μ mol Fe/kg群が8 μ mol Fe/kg群よりやや高い結果であったが、肝SNRの相対的低下率は8、12 μ mol Fe/kg群でそれぞれ投与前値の44%と48%であり、有意差は認められなかった。投与後のT2強調画像における肝と病変のコントラスト及びCNRは、8 μ mol Fe/kg群がむしろ高い評価あるいは平均値を示した。投与前のT2強調高速Spin Echo画像における「肝と病変のコントラスト」の判定およびCNR値は、8 μ mol Fe/kg群では12 μ mol Fe/kg群よりむしろ高く、投与前より腫瘍描出が優れる傾向がみられ、このことが、投与後に8 μ mol Fe/kg群でコントラストがむしろ高い結果となった原因のひとつと考えられた。CNRの相対的变化率では、投与前にCNRが低かった12 μ mol Fe/kg群が8 μ mol Fe/kg群より有意に高い変化率を示した。以上より、8 μ mol Fe/kgは12 μ mol Fe/kgに比べて肝信号低下がわずかに低い傾向は認められるものの、視覚的に評価した肝と病変のコントラストでは、特に差はないものと考えられた。

SH U 555 Aの投与量検討は、4、8 および16 μ mol Fe/kgを用いた腫瘍性疾患188例を対象として後期第II相試験がすでに行われている⁶⁾。T2強調Spin Echo画像(一部高速Spin Echo画像)における肝SNRの相対的低下率([投与前-投与後]/投与前)の平均は、4、8、16 μ mol Fe/kg投与群でそれぞれ36.5%、54.6%および58.5%を示し、4 μ mol Fe/kg群は

8、16 μ mol Fe/kg群より有意にSNR相対低下率が低かった。用量盲検下で行われた読影判定委員会の結果では、肝実質の信号低下度において用量間に有意差が見られ、4 μ mol Fe/kg投与は8、16 μ mol Fe/kg投与と比べて有意に低かったが、造影による診断能の向上性の読影判定委員会結果では、いずれの項目でも、T2強調画像においては有意な差は認められなかった。今回の臨床試験は、この後期第II相試験と同じ有効性評価項目を用いて実施したが、読影医判定は、合議判定を行った後期第II相試験と異なり、3名が独立して全例の評価を行った。今回の造影による診断能の向上性の3名の読影医判定の結果、用量群間に一定傾向の差は認められず、8 μ mol Fe/kgと12 μ mol Fe/kgの間には、造影能の診断上の差も特に認められないものと考えられた。

本剤では、含有される鉄に起因する臨床検査の変動が報告されている。健常人での第I相試験においては、投与後4～6時間に一過性に血清鉄が上昇し、同時に不飽和鉄結合能が低下し、また、フェリチンの上昇が投与翌日より7日後までみられ、10 μ mol Fe/kgでは14日後に回復した¹⁰⁾。血清鉄の上昇は投与翌日にも認められるが、投与2日後には投与前値への回復がみられている。また、このような血清鉄及びフェリチンの上昇は用量に依存した変動を示している^{6,10)}。今回の試験においても、これまでの報告を裏付ける結果がみられ、血清鉄の上昇が4時間後に認められたが、72時間後には平均値は回復した。血清フェリチンは4時間後には変動せず、72時間後に上昇がみられた。血清フェリチンの異常変動がみられた15症例で、投与後2週から1カ月の間に追跡測定されているが、このうち半数以上の症例では投与前レベルへの回復が認められた。残りの症例では上昇の持続が認められたが、治験終了後に肝腫瘍の治療等が実施されており、治療の影響による変動も考えられ、患者での血清フェリチンの回復に要する時期は様ではなかった。血清フェリチンは貯蔵鉄量を反映するが、貧血用鉄剤の静注後に一過性にみられる血清フェリチンの高値は、貯蔵鉄を反映するものではなく、鉄剤投与により細網内皮系でのフェリチン合成が一過性に亢進するためと推定されている¹¹⁾。また、一般に血清フェリチン1ng/mlは貯蔵鉄8mgに相当するといわれるが、今回のSH U 555 Aの投与量中の鉄は約20～40mgにすぎず、認められた血清フェリチンの上昇が生理的なみかけの反応であることを裏付けるものと考えられた。以上より、血清フェリチンの上昇は、臨床的に問題となるものではないと考えられる。

本剤の血液凝固系への影響については、40 μ mol Fe/kgまでの投与が行われた臨床第I相試験においてAPTTのほぼ正常範囲内の一過性延長と第XI因子の一過性低下が報告されている¹⁰⁾。今回、8 および12 μ mol Fe/kgを肝腫瘍患者に投与後の影響を検討した結果、第XI因子の4時間後の低下は12 μ mol Fe/kgで有意に大きかったが、72時間後には差がみられなかった。APTTは4時間後の延長は特に認められず、APTTの異常変動は8 μ mol Fe/kg群において2例のみ認められた。肝硬変を伴っている症例では、第XI因子活性がも

とも低い症例がみられたが、これらの症例においてもAPTTの延長は1, 2秒程度とわずかであり、臨床的に問題となるものではなかった。以上より、本剤の血液凝固系に及ぼす影響に関して、8と12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ のいずれにも臨床的に問題となる変動はないと考えられた。今回、12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群の2例に鼻出血の有害事象が投与後2日及び4日に認められている。2例とも投与前60%台であった第XI因子活性が、投与4時間後に50%以下に低下した症例であったが、投与3日あるいは4日後には70%台に回復しており、鼻出血の発現と凝固系の検査値の間に時間的な関連は

いずれの例でも認められなかった。

結論として、肝MRI造影におけるSH U 555Aの8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ と12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ をそれぞれ42例において投与し検討した結果、有効性には一定傾向の差は認められなかった。安全性においては、血液凝固第XI因子の投与後4時間の低下が12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群では8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群に比べて有意に大きいと推定されたが、72時間後には差がなく、APTTの延長の差はわずかであり、臨床的に意味のある差はないものと考えられた。

文 献

- 1) 谷本伸弘：肝臓特異性MRI造影剤。日磁医誌 17：184-198, 1997
- 2) 吉川宏起, 佐々木康人, 小川暢也, 他：MR Imaging用造影剤AMI-25 (superparamagnetic iron oxide)の肝腫瘍性疾患における有効性, 安全性および臨床的有用性の検討—多施設による第III相比較臨床試験。日医放会誌 54：137-153, 1994
- 3) Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, et al: Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: Detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. Radiology 195: 106-112, 1995
- 4) Semelka RC, Helmberger TKG: Contrast agents for MR imaging of the liver. Radiology 218: 27-38, 2001
- 5) Lawaczek R, Bauer H, Frenzel T, et al: Magnetic iron oxide particles coated with carboxydextran for parental administration and liver contrasting. Acta Radiologica 38: 584-597, 1997
- 6) 谷本伸弘, 平松京一, 中野重行, 他：肝臓用MRI造影剤SH U 555 A (superparamagnetic iron oxide)の臨床後期第II相試験。日磁医誌 18：497-515, 1998
- 7) 谷本伸弘, 平松京一, 中野重行, 他：MRI用造影剤SH U 555 A (superparamagnetic iron oxide)の肝腫瘍性疾患に対する有効性および安全性の検討—多施設における第III相臨床試験—。日磁医誌 18：516-535, 1998
- 8) 村上卓道, 中村仁信, 米虫節夫, 他：MRI用造影剤SH U 555 Aの肝腫瘍性疾患における有効性の検討—造影CTとの比較を中心—。日磁医誌 19：113-131, 1999
- 9) 板井悠二, 女屋博昭, 吉川裕幸, 他：肝腫瘍性疾患におけるMRI造影剤SH U 555 Aの有効性, 安全性および使用性の検討—Prefilled Syringe製剤による検討—。臨床医薬 14：2555-2570, 1998
- 10) 谷本伸弘, 平松京一, 入野忠芳, 他：肝臓用MRI造影剤SH U 555 A (superparamagnetic iron oxide)の第I相臨床試験。臨床医薬 14：2337-2352, 1998
- 11) 友安 茂, 鶴岡延熹：鉄欠乏性貧血。医学と薬学35：945-951, 1996