

## MRI 用造影剤 AMI-25 (Superparamagnetic iron oxide) の 第II相臨床試験

### — 肝腫瘍性疾患における有効性、安全性及び臨床的有用性の検討 —

湯浅祐二<sup>1</sup>, 佐久間貞行<sup>2</sup>, 小川暢也<sup>3</sup>, 藤田信行<sup>4</sup>,  
 宮坂和男<sup>4</sup>, 入江五朗<sup>4</sup>, 宮川恵美子<sup>5</sup>, 有水昇<sup>5</sup>,  
 荒木力<sup>6</sup>, 佐々木康人<sup>6</sup>, 吉川宏起<sup>6,7</sup>, 平松京一<sup>7</sup>,  
 村上義敬<sup>8</sup>, 山岸二郎<sup>8</sup>, 原田潤太<sup>8</sup>, 多田信平<sup>8</sup>,  
 角谷真澄<sup>9</sup>, 高島力<sup>9</sup>, 浅井英彰<sup>2</sup>, 廣橋伸治<sup>10</sup>,  
 打田日出夫<sup>10</sup>, 伊藤亨<sup>11</sup>, 小西淳二<sup>11</sup>, 藤井正彦<sup>12</sup>,  
 廣田省三<sup>12</sup>, 河野通雄<sup>12</sup>, 鬼塚英雄<sup>13</sup>, 増田康治<sup>13</sup>,  
 吉松俊治<sup>14</sup>, 高橋睦正<sup>14</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部放射線診断科

<sup>3</sup>愛媛大学医学部薬理学教室

<sup>5</sup>千葉大学医学部放射線科

<sup>7</sup>関東労災病院放射線科

<sup>9</sup>金沢大学医学部放射線科

<sup>11</sup>京都大学医学部核医学科

<sup>13</sup>九州大学医学部放射線科

<sup>2</sup>名古屋大学医学部放射線科

<sup>4</sup>北海道大学医学部放射線科

<sup>6</sup>東京大学医学部放射線科

<sup>8</sup>東京慈恵会医科大学放射線科

<sup>10</sup>奈良県立医科大学放射線科

<sup>12</sup>神戸大学医学部放射線科

<sup>14</sup>熊本大学医学部放射線科

#### はじめに

磁気共鳴画像 (MRI) は、近年の急速な進歩により、広い領域でその臨床的な有効性が認められており、臨床画像診断検査としてわが国でも重要な役割を担うようになってきている。MRI における造影剤の役割については、当初は、MR 画像自体の優れたコントラスト分解能から、その必要性に関する認識は低く、むしろ MRI 検査自体が、造影剤を使わない安全な検査として広められたという側面もあった。しかし、臨床応用が進むに従い、ガドリニウム (Gd) 製剤に代表される常磁性体物質など各種の造影剤が開発

され、その有用性が確識されるに至っている。

また、肝を中心とする腹部領域での MRI 検査については、腫瘍の検出や鑑別診断に関しての有効性も報告されてはいるが<sup>1)~3)</sup>、未だ従来の X 線 CT、超音波検査に比べ、十分な効果を発揮しているとは言い難い。この領域での造影剤としては、鑑別診断においての Gd の有効性は報告されているが<sup>4)</sup>、病変の検出能の向上のための造影剤としては酸化鉄などの陰性造影剤の開発に期待がもたれている。

本研究の対象である AMI-25 は、超常磁性酸化鉄 (Superparamagnetic iron oxide) を主成分とする肝臓用 MRI 造影剤であり、生体内で細網内皮系に取り込まれることにより肝非腫瘍部

キーワード superparamagnetic iron oxide, liver tumor, magnetic resonance imaging

の信号強度を低下させ、陰性造影剤としての役割を持つ薬剤である。本薬剤は既に第 I 相試験により、その安全性が確認されており<sup>5)</sup>、今回は第 II 相臨床試験として、肝腫瘍性疾患の MRI 検査における AMI-25 の有効性、安全性及び臨床的有用性を評価し、臨床至適用量の検討を行ったので、その結果について報告する。

### 方法及び対象

本研究は AMI-25 第 II 相臨床試験として、共通のプロトコールに基づき、平成 3 年 4 月～9 月の間に 12 施設において行われた。本研究の対象薬剤である AMI-25 の成分、含有量は Table 1 のごとくであり、静注により生体内に投与され、細網内皮系に取り込まれた後、生物学的に分解され、正常な鉄代謝系に入るものである。投与は、5, 10, 15 $\mu$ moles Fe/kg の投与群を無作為割付けに従って決定し、20 ゲージの留置針を介し、肘静脈より点滴で 30 分以上かけて行なった。いずれも 5%ブドウ糖注射液 100ml に加えて希釈した後、インライン・フィルター (10 $\mu$ m) を通じて投与した。投与速度は、始めの 10 分間を 2ml/min とし、この間のバイタルサインの変化と自覚症状を観察し、その所見に問題なけれ

ば、残りを 4ml/min で投与した。

プロトコールでは、対象患者として、1) 超音波、X 線 CT など MR 検査以外の検査で肝に腫瘍性病変が認められた患者、2) 年齢は原則として 18～65 歳、3) 入院患者、の条件を必須とし、各施設とも、各用量 3 例ずつの 9 症例、計 108 症例を目標とした。

実際に施行され、今回の検討の対象となった症例は 104 例で、その内訳は Table 2 のごとくである。

被検者には、担当医師より治験の内容等を説明した上で、98 症例には文書による同意を、6 症例には口頭による同意を得た。

MRI の撮影は、SE 法の T<sub>2</sub>強調画像を必須とし、投与前後で同一パラメーターにより撮影した。投与後の撮影では、原則として投与終了時より 30 分から 2 時間に撮影されたものを検討の対象とした。検討可能であったパルス系列及び各検討対象数は Table 3 に示した。

造影効果の評価としては、AMI-25 投与による肝実質の信号強度の低下の程度 (コントラスト増強効果)、病変部と肝実質とのコントラストの変化 (病変部検出能の向上) の評価を各施設

Table 1. Description and physical properties

Code name	AMI-25
Chemical name	Superparamagnetic iron oxide
Description	Black to reddish brown water colloidal solution
Concentration	0.2 moles Fe/1 (11.2mg Fe/ml)
pH	7～9
Effective diameter *	100～250 nm
Relaxivity (R2)	> 0.62 $\times 10^5$ sec <sup>-1</sup> M <sup>-1</sup>
Osmolality	338mOsm/kg (Osmotic ratio approximately 1.2)
Specific gravity	1.036
Viscosity	1.2 cps

(\* laser light scattering)

Table 2. Backgrounds of the patients (Total cases 104)

Sex	male	69
	female	35
Classification	inpatient	93
	outpatient	11
Age	～20	2
	21～30	2
	31～40	2
	41～50	14
	51～60	36
	61～70	31
Disease	71～80	17
	hepatoma	71
	metastasis	20
	hemangioma	3
	cholangiocarcinoma	1
liver abscess	1	
others	8	

1992年2月27日受理 1992年5月7日改訂  
別刷請求先 〒160 東京都新宿区信濃町35 慶応義塾大学医学部放射線診断科 湯浅祐二

Table 3. Number of cases in each pulse sequence

Pulse Sequence	Cases
T <sub>1</sub> WI	85
T <sub>2</sub> WI	103
PDWI	90
GE	27
Total	305

T<sub>1</sub>WI : Spin echo T<sub>1</sub> weighted image  
 T<sub>2</sub>WI : Spin echo T<sub>2</sub> weighted image  
 PDWI : Spin echo proton density weighted image  
 GE : Gradient echo image

毎にそれぞれ5段階法で行ない、両者を総合した有効性について著効、有効、やや有効、無効の4段階法で評価した。

造影能の客観的評価として、撮影された各パルス系列について肝、腫瘍、及びバックグラウンドノイズの信号強度の平均値 (SI) と標準偏差値 (SD) を測定し、造影前後での肝の信号/ノイズ比 (S/N)、腫瘍・肝のコントラスト/ノイズ比 (C/N) を次式により算出した。

$$S/N = (\text{肝の SI}) / (\text{バックグラウンドノイズの SD})$$

$$C/N = \{ (\text{腫瘍の SI}) - (\text{肝の SI}) \} / (\text{バックグラウンドノイズの SD})$$

また、コントラスト増強効果及び病変部検出能の向上については、施設、用量、患者名、疾患名が盲検化されたフィルムを、担当医と同じ基準により6名の読影医が判定した。

安全性については、担当医による観察に加えて、投与直前、投与開始5分後、10分後、投与終了時、および撮像直後の血圧と脈拍を測定し、投与直前から投与終了時まで心電図をモニターした。血液学的検査はRBC、WBC、Pl、Hb、Ht、生化学的検査は血清鉄、UIBC、フェリチン、GOT、GPT、ALP、LDH、γ-GTP、CHO、TG、T-Bil、BUN、CRE、Na、K、尿検査は糖、蛋白、ウロビリノーゲン、潜血の各項目を、投与前3日以内及び投与後24~48時間内の2回実施した。

安全性の評価は、上記項目を含め各担当医が総合的に判定し、概括安全度として4段階法の評価を行なった。

本薬剤の臨床的有用性は、各担当医が有効性及び概括安全度を総合して5段階法の評価を行なった。

## 結 果

### 1) 造影効果

Table 4. Image evaluation in each dosage group by investigators

#### Contrast enhancement

dosage	卅	++	+	±	-	Total	≥ ++	H-test <sup>1)</sup>	U-test <sup>2)</sup>
5μmoles Fe/kg	42	39	6	10	4	101	80.2%	p=0.8143 N.S.	N.S.
10μmoles Fe/kg	45	41	9	6	103	83.5%			
15μmoles Fe/kg	44	34	11	8	101	77.2%			
Total	131	114	26	24	10	305	80.3%		

1) Kruskal-Wallis test 2) Mann-Whitney test

#### Lesion detectability

dosage	卅	++	+	±	-	Total	≥ ++	H-test <sup>1)</sup>	U-test <sup>2)</sup>
5μmoles Fe/kg	50	23	11	10	7	101	72.3%	p=0.9359 N.S.	N.S.
10μmoles Fe/kg	48	29	16	8	2	103	74.8%		
15μmoles Fe/kg	47	35	6	11	2	101	81.2%		
Total	145	87	33	29	11	305	76.1%		

1) Kruskal-Wallis test 2) Mann-Whitney test

本薬剤の造影効果については、実施 104 症例中の 2 例の検査が中止され、1 例で投与前後の撮影期間内に経動脈性塞栓術が施行されているために評価の対象から除外し、101 症例につき検討した。各投与量別のコントラスト増強効果の判定、および病変部検出能の向上の評価を Table 4 に示す。各投与量群とも優れた造影効果が認められたが、各投与量間におけるコントラスト増強効果、病変部検出能の向上において統計学的な有意差は認められなかった (H 検定及び U 検定)。

コントラスト増強効果および病変部検出能の向上の評価を総合した造影効果の判定については、その成績を Table 5 に示すが、非常に高い有効性が得られ、10, 15 $\mu$ moles Fe/kg 投与群に特に高い評価が認められたが、統計学的には

三者間、各群間に有意差は認められなかった。

また、疾患別に見ると、有効以上が転移性肝癌で 19/20 例 (95.0%) と高く、最も症例の多い肝細胞癌でも 61/68 例 (89.7%) と高い有効性を示している。その他の疾患は症例数が少ないが、いずれも高い有効性となっている (Table 6)。読影医 6 名での盲検化されたフィルムによる有効性の判定でも、Table 7 のようにコントラスト増強効果、病変部検出能の向上とも高い有効性が確認された。また、コントラスト増強能については、15 $\mu$ moles Fe/kg 投与群において、他群に比べ有意な増強効果を認めた。

さらに、各撮影法別 (T<sub>1</sub>強調画像、T<sub>2</sub>強調画像、プロトン密度強調画像、高速スキャン画像) にみたコントラスト増強効果、病変部検出能の向上は Table 8 のごとくであり、T<sub>1</sub>強調画

Table 5. Total evaluation : Efficacy (Contrast effect)

dosage	very effective	effective	slightly effective	not effective	Total	$\geq$ effective	H-test <sup>1)</sup>	U-test <sup>2)</sup>
5 $\mu$ moles Fe/kg	18	11	3	2	34	85.3%	p=0.9615 N.S.	N.S.
10 $\mu$ moles Fe/kg	16	15	2	0	33	93.9%		
15 $\mu$ moles Fe/kg	18	13	3	0	34	91.2%		
Total	52	39	8	2	101	90.1%		

1) Kruskal-Wallis test    2) Mann-Whitney test

Table 6. Efficacy (Contrast effect) in each disease group

disease	very effective	effective	slightly effective	not effective	Total	$\geq$ effective
hepatoma	32	29	6	1	68	89.7%
metastasis	13	6	1		20	95.0%
hemangioma		3			3	100 %
cholangiocarcinoma	1				1	100 %
liver abscess	1				1	100 %
liver hydatidosis			1		1	0 %
liver cystadenocarcinoma	1				1	100 %
hepatic adenoma				1	1	0 %
liver cirrhosis	1				1	100 %
focal nodular hyperplasia	1				1	100 %
gallbladder carcinoma	1	1			2	100 %
adrenal tumor	1				1	100 %
Total	52	39	8	2	101	

Table 7. Image evaluation in each dosage group by six radiologists

The result of image evaluation by six radiologists in blinded films on the same criteria as the investigator in each institute did.

Contrast enhancement

dosage	≡	≡	+	±	-	Total	≥ ≡	H-test <sup>1)</sup>	U-test <sup>2)</sup>
5μmoles Fe/kg	67	24	8	1	0	100	91.0%	p=0.0001 ***	N.S. * **
10μmoles Fe/kg	81	18	4	0	0	103	96.1%		
15μmoles Fe/kg	94	7	0	0	0	101	100 %		
Total	242	49	12	1	0	304	95.7%		

1) Kruskal-Wallis test 2) Mann-Whitney test \* ; p<0.05, \*\*\* ; p<0.001

Lesion detectability

dosage	≡	≡	+	±	-	Total	≥ ≡	H-test <sup>1)</sup>	U-test <sup>2)</sup>
5μmoles Fe/kg	59	25	4	9	3	100	84.0%	p=0.2123 N.S.	N.S. N.S. N.S.
10μmoles Fe/kg	70	19	3	9	2	103	86.4%		
15μmoles Fe/kg	72	16	3	8	2	101	87.1%		
Total	201	60	10	26	7	304	85.9%		

1) Kruskal-Wallis test 2) Mann-Whitney test

Table 8. Image evaluation in each pulse sequence by investigators

Contrast enhancement

Pulse sequence	≡	≡	+	±	-	Total	≥ ≡
T <sub>1</sub> WI	15	37	13	12	8	85	61.2%
T <sub>2</sub> WI	45	39	9	9	1	103	81.6%
PDWI	49	35	3	2	1	90	93.3%
GE	22	3	1	1	0	27	92.6%
Total	131	114	26	24	10	305	80.3%

Lesion detectability

Pulse sequence	≡	≡	+	±	-	Total	≥ ≡
T <sub>1</sub> WI	28	21	14	13	9	85	57.6%
T <sub>2</sub> WI	42	37	14	9	1	103	76.7%
PDWI	51	29	3	6	1	90	88.9%
GE	24	0	2	1	0	27	88.9%
Total	145	87	33	29	11	305	76.1%

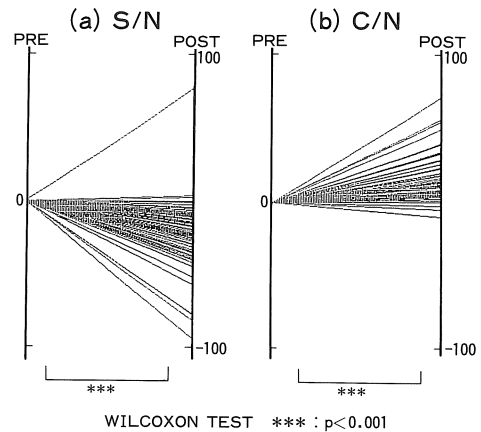


Fig.1. Change of S/N of the liver parenchyma and tumor-liver C/N in PDWI. The changes of liver S/N (a) and tumor-liver C/N (b) show statistically significant S/N decrease and C/N increase after the administration of AMI-25 (p<0.001).

像に比べてプロトン密度強調画像, T<sub>2</sub>強調画像でともに特に優れた造影効果が認められ, 高速スキャン画像においても良好な成績が得られた。

コントラスト増強効果の客観的な評価として, 肝および腫瘍の S/N, C/N を測定した結果では, Fig.1 のように統計学的に有意 (p < 0.001)

な S/N の低下と C/N の上昇を示した。

各投与量群別での S/N, C/N については, 全体としては有意な差異は確認されなかったが, 同一機種による測定結果では, Fig.2 のように投与前後比で投与量による有意な S/N, C/N の変

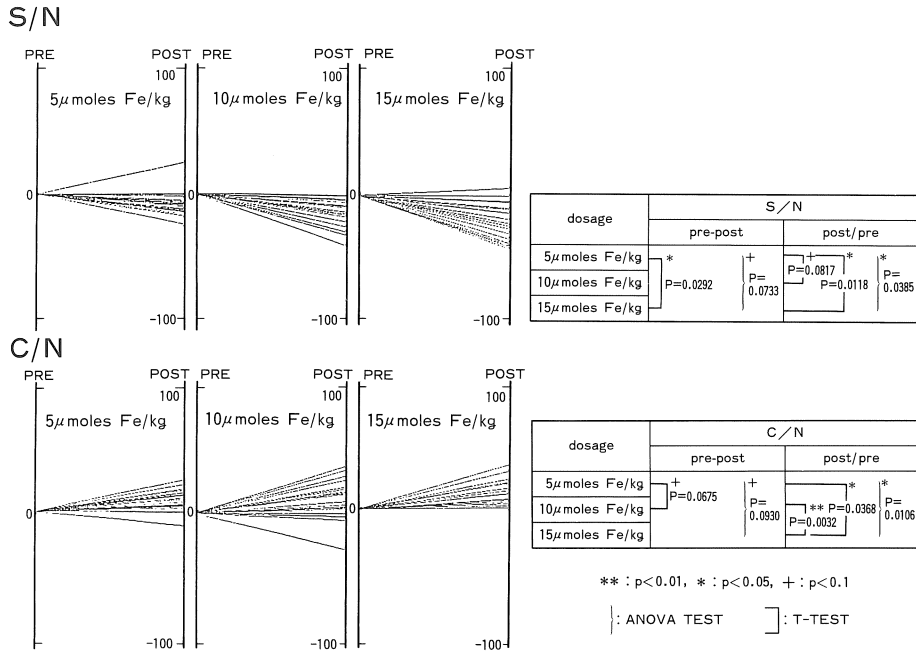


Fig.2. Change of S/N of the liver parenchyma in each drug content group studied with same type of 1.5T machine. The correlation between the change of S/N and the content of administered AMI-25 are statistically significant ( $p < 0.05$ ). The change of tumor-liver C/N also correlates with the administered content of AMI-25 ( $p < 0.05$ ).

Table 9. List of adverse reaction

dosage ( $\mu$ moles Fe/kg)	symptom	intensity	duration time	dis- continu- ation	treat- ment	outcome	relation of AMI-25
15	facial flushing	mild	through 30 min. from end of administration	—	—	spontaneous recovery	possible
10	blood pressure depression	moderate	through 1 hour from 5 min. after start of admin.	—	—	spontaneous recovery	probable
10	increase of blood pressure	mild	through 2 hours from start of administration	—	—	spontaneous recovery	ambiguous
(10)	dyspnea	moderate	through 30 min. from start of administration	○	—	spontaneous recovery	probable
10	palpitation cordis and warm sensation	mild	through 30 min. from start of administration	—	—	spontaneous recovery	unknown
( 5)	stiffness of legs and chill	moderate	through 30 min. from 5 min. after start of admin.	○	—	spontaneous recovery	possible

Table 10. Change of blood pressure by the administration of AMI-25

Systolic blood pressure

dosage ( $\mu$ moles Fe/kg)		just before administration	5 min. after start of admin.	10 min. after start of admin.	end of administration	just after imaging
5	case	35	34	33	34	29
	mean $\pm$ SD	133.57 $\pm$ 22.15	134.09 $\pm$ 24.71	130.91 $\pm$ 21.96	131.94 $\pm$ 22.96	136.07 $\pm$ 25.57
10	case	34	34	34	33	28
	mean $\pm$ SD	123.79 $\pm$ 18.89	120.68 $\pm$ 20.39	120.62 $\pm$ 19.71 <sup>+</sup>	121.15 $\pm$ 19.65	122.36 $\pm$ 19.77
15	case	34	34	34	34	30
	mean $\pm$ SD	125.79 $\pm$ 15.35	122.38 $\pm$ 14.81 <sup>*</sup>	121.35 $\pm$ 15.28 <sup>**</sup>	124.18 $\pm$ 14.24	128.73 $\pm$ 15.45

paired T test : \*\* ; p&lt;0.01, \* ; p&lt;0.05, + ; p&lt;0.1

Diastolic blood pressure

dosage ( $\mu$ moles Fe/kg)		just before administration	5 min. after start of admin.	10 min. after start of admin.	end administration	just after imaging
5	case	35	34	33	34	29
	mean $\pm$ SD	79.80 $\pm$ 15.95	79.18 $\pm$ 15.00	78.24 $\pm$ 13.41	78.82 $\pm$ 13.80	80.41 $\pm$ 14.72
10	case	34	34	34	33	28
	mean $\pm$ SD	75.71 $\pm$ 13.77	73.82 $\pm$ 12.27	74.03 $\pm$ 11.74	73.79 $\pm$ 13.20	75.14 $\pm$ 13.76
15	case	34	34	34	34	30
	mean $\pm$ SD	76.85 $\pm$ 9.35	75.62 $\pm$ 10.60	75.68 $\pm$ 9.57	75.85 $\pm$ 9.09	77.30 $\pm$ 8.96

paired T test

Table 11. Change of pulse rate by the administration of AMI-25

dosage ( $\mu$ moles Fe/kg)		just before administration	5 min. after start of admin.	10 min. after start of admin.	end administration	just after imaging
5	case	34	34	32	33	29
	mean $\pm$ SD	71.44 $\pm$ 12.27	72.06 $\pm$ 14.98	68.88 $\pm$ 12.17 <sup>*</sup>	68.94 $\pm$ 12.02 <sup>**</sup>	72.31 $\pm$ 13.26
10	case	34	34	34	33	28
	mean $\pm$ SD	72.65 $\pm$ 11.70	72.62 $\pm$ 13.12	71.27 $\pm$ 11.68 <sup>+</sup>	70.33 $\pm$ 11.37 <sup>*</sup>	72.07 $\pm$ 11.79
15	case	34	34	34	34	30
	mean $\pm$ SD	71.62 $\pm$ 11.73	70.65 $\pm$ 10.76	70.82 $\pm$ 12.02	68.74 $\pm$ 10.69 <sup>**</sup>	71.47 $\pm$ 12.77

paired T test : \*\* ; p&lt;0.01, \* ; p&lt;0.05, + ; p&lt;0.1

Table 12. Abnormal findings in clinical laboratory tests  
(Items related to iron)

items	post administration		total	total cases
	increase	decrease		
serum iron	25	7	32	81
UIBC	8	19	27	80
ferritin	24	1	25	77

化が見られた。

## 2) 安全性

全症例中、副作用として認められたものは6例であり、その内訳を Table 9 に示す。そのう

ち2例で検査が中止されているが、6例中全例で副作用は自然消失がみられ、特別な処置を必要とする重篤なものは認められなかった。また、投与量による発現頻度の差も認められなかった。

血圧の変動の有無については、投与前、投与時、投与後の最高血圧、最低血圧の推移は Table 10 に示すごとくであり、最高血圧に関して、本薬剤投与により15 $\mu$ moles Fe/kg 投与群で有意な低下が認められているが、臨床的に問題となる程度の低下ではない。最低血圧については、有意な変動は認められていない。

脈拍数の変動に関しては、検査終了後に軽度の減少が見られるが、これは薬剤の影響と考え

るよりも、検査による比較的長時間の横臥、安静の影響と考えるのが妥当ではないかと推量された (Table 11)。臨床検査値については、本剤の剤質より鉄関連項目とその他の血液、尿検査値の変動を観察したが、鉄関連項目では Table

12のように、投与後の血清鉄値、フェリチン値の上昇、UIBCの低下の傾向が確認された。血清鉄値については、投与量の増加に従って投与後の異常値出現頻度の上昇傾向が認められた。その他の検査値については Table 13 に示すように本薬剤に明らかに関連した変動は観察されなかった。

Table 13. Abnormal findings in clinical laboratory tests (Items unrelated to iron)

items	post administration		total	total cases	relation of AMI-25
	increase	decrease			
RBC	0	0	0	97	} unknown
WBC	3	2	5	97	
PV	1	5	6	97	
Hb	2	1	3	97	
Ht	2	2	4	97	
GOT	5	0	5	98	} unknown
GPT	5	1	6	98	
ALP	1	1	2	97	
LDH	3	0	3	98	
γ-GTP	0	0	0	97	
CHO	1	1	2	88	
TG	2	3	5	75	
T-Bil	0	1	1	98	
BUN	0	1	1	96	
CRE	0	0	0	97	
Na	0	0	0	97	
K	7	0	7	97	
urinalysis glucose	0	0	0	85	
protein	1	0	1	85	
urobilinogen	0	0	0	85	
occult blood	1	0	1	85	

概括安全度については、担当医より、上記項目を勧案のうえ、4段階法の評価で判定され、その結果は Table 14 のごとくであった。

各投与群間での有意差はなく、全体として問題なしとされたものが94/104例 (90.4%) であり、本薬剤の高い安全性が確認された。

3) 臨床的有用性

臨床的有用性は、本薬剤の総合評価として、上記の有効性、安全性の評価をふまえて各担当医により判定され、その結果は Table 15 のごとくであった。有用以上の評価が89/101例 (88.1%) であり、高い臨床的有用性が確認された。

【症例1】U.M. 75歳男性 肝細胞癌 (Fig.3)

AMI-25 15μmoles Fe/kg 投与例  
超音波検査にて、肝腫瘤を指摘され精査目的にてMRI施行。

AMI-25 投与前の撮影では、T<sub>1</sub>強調画像 (TR/

Table 14. Total evaluation : Safety

dosage	good	slightly poor	poor	riskful	Total	H-test <sup>1)</sup>		U-test <sup>2)</sup>	
						p-value	result	p-value	result
5μmoles Fe/kg	32	2	1	0	35	p=0.4782	N.S.	N.S.	N.S.
10μmoles Fe/kg	30	4	1	0	35				
15μmoles Fe/kg	32	2	0	0	34				
Total	94	8	2	0	104				

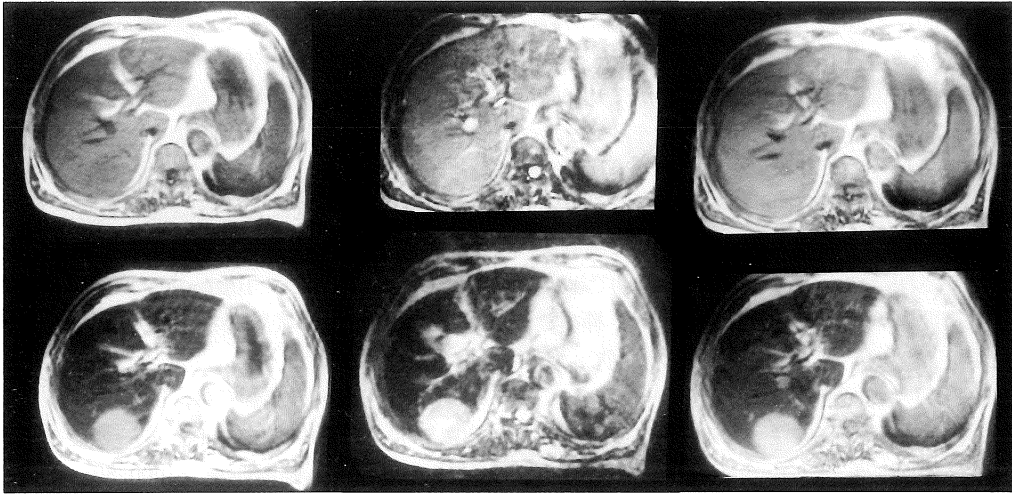
1) Kruskal-Wallis test 2) Mann-Whitney test

Table 15. Total evaluation : Clinical usefulness

dosage	very useful	useful	slightly useful	useless	un-desirable	Total	≥ useful	H-test <sup>1)</sup>		U-test <sup>2)</sup>	
								p-value	result	p-value	result
5μmoles Fe/kg	18	11	3	2	0	34	85.3%	p=0.8972	N.S.	N.S.	N.S.
10μmoles Fe/kg	15	14	4	0	0	33	87.9%				
15μmoles Fe/kg	17	14	3	0	0	34	91.2%				
Total	50	39	10	2	0	101	88.1%				

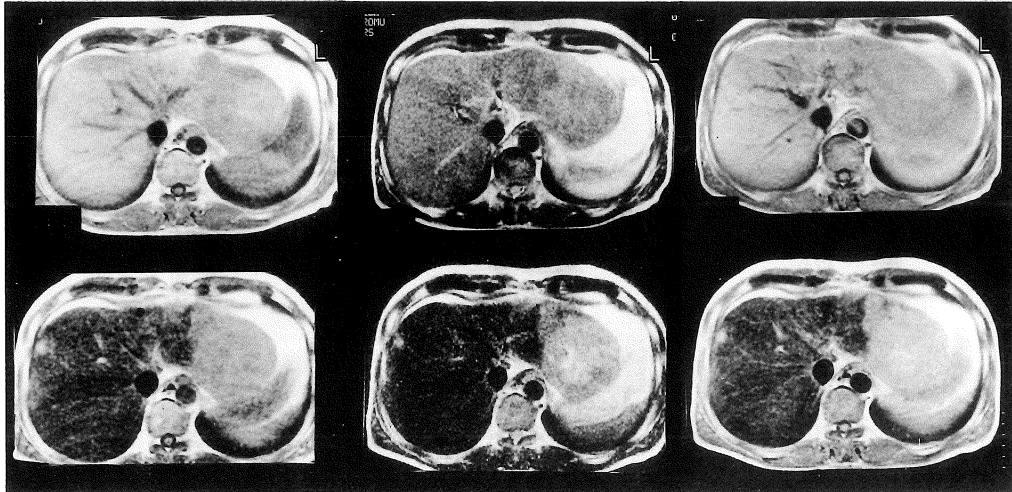
1) Kruskal-Wallis test 2) Mann-Whitney test





a	b	c
d	e	f

Fig.3. Case 1, 75 years old male with hepatocellular carcinoma, the injected dose of AMI-25 was  $15\mu\text{moles Fe/kg}$ . a : unenhanced  $T_1$  weighted image ( $T_1\text{WI}$ ), b : unenhanced  $T_2$  weighted image ( $T_2\text{WI}$ ), c : unenhanced proton density weighted image (PDWI), d : enhanced  $T_1\text{WI}$ , e : enhanced  $T_2\text{WI}$ , f : enhanced PDWI. A tumor at the right posterior segment of the liver is more clearly identified as a high signal mass lesion in  $T_1\text{WI}$ ,  $T_2\text{WI}$ , and PDWI after AMI-25 administration.



a	b	c
d	e	f

Fig.4. Case 2, 50 years old male, hepatocellular carcinoma, the injected dose of AMI-25 was  $15\mu\text{moles Fe/kg}$ . a : unenhanced  $T_1$  weighted image ( $T_1\text{WI}$ ), b : unenhanced  $T_2$  weighted image ( $T_2\text{WI}$ ), c : unenhanced proton density weighted image (PDWI), d : enhanced  $T_1\text{WI}$ , e : enhanced  $T_2\text{WI}$ , f : enhanced PDWI. A mass lesion at the left lateral segment of the liver is seen with slightly low signal intensity in unenhanced  $T_1\text{WI}$ , and shows iso-intensity in unenhanced  $T_2\text{WI}$  and PDWI. After administration of AMI-25, the mass at the lateral segment shows high signal in  $T_1$ ,  $T_2$ , and PDWI. And daughter nodules not recognized in unenhanced images are seen at the right anterior superior segment.

TE, 500/20) で肝右葉後区に極軽度の低信号領域を認めるが, T<sub>2</sub>強調画像 (2000/80), プロトン密度強調画像 (2000/20) では明かな異常所見を指摘できない (前区域には小嚢胞を認める). 投与後の同一条件による撮影では, T<sub>1</sub>強調画像, T<sub>2</sub>強調画像, プロトン密度強調画像のいずれでも, 肝実質に比べ明らかに高信号を呈する腫瘍が明瞭に描出されている. 有効性の判定は著効であり, 安全性にも問題がなく, 臨床的有用性では, 極めて有用と判定された. (奈良県立医科大学症例で, 使用装置は1.5T 超電導装置である.)

【症例2】 H.M. 50歳男性 肝細胞癌 (Fig.4)

AMI-25 15 $\mu$ moles Fe/kg 投与例  
C型肝炎の既往あり, 平成3年3月より38°C台の発熱があり, 同年5月肝障害及び肝腫瘍を指摘される.

AMI-25 投与前の撮影では, T<sub>1</sub>強調画像 (500/25) で肝左葉外側区に肝実質に比べ軽度低信号の腫瘍が認められるが, T<sub>2</sub>強調画像 (1462/90), プロトン密度強調画像 (1462/25) では等信号であり, 他部位には異常所見を指摘できない. 投与後の T<sub>1</sub>強調画像, T<sub>2</sub>強調画像, プロトン密

度強調画像では, 外側区の腫瘍は明瞭な高信号として認められ, 肝右葉上前区域にも肝実質に比べ明瞭な高信号を示す娘結節を認める. 有効性は著効で, 安全性に問題なく, 臨床的有用性の判定は極めて有用であった. (東京慈恵会医科大学症例で, 使用装置は0.2T 永久磁石装置である.)

【症例3】 T.K. 43歳女性 転移性肝癌 (Fig.5)

AMI-25 10 $\mu$ moles Fe/kg 投与例  
平成3年5月S状結腸癌 (Borrmann I型) を指摘されている.

AMI-25 投与前の撮影では, T<sub>1</sub>強調画像 (500/30) で肝右葉前区域を中心とする軽度の低信号領域を認め, T<sub>2</sub>強調画像 (2000/80) では右後区域に及ぶ多発性の高信号領域を認める. 投与後の撮影では, T<sub>1</sub>強調画像でも腫瘍は高信号で, 多発性に認められるが, T<sub>2</sub>強調画像ではより明瞭な高信号の腫瘍として確認され, 右後区域, 左葉外側区域の小腫瘍の存在も容易に診断される. 有効性は著効で, 安全性も問題なく, 臨床的有用性は極めて有用と判定された. (名古屋大学症例で, 使用装置は1.5T 超電導装置である.)

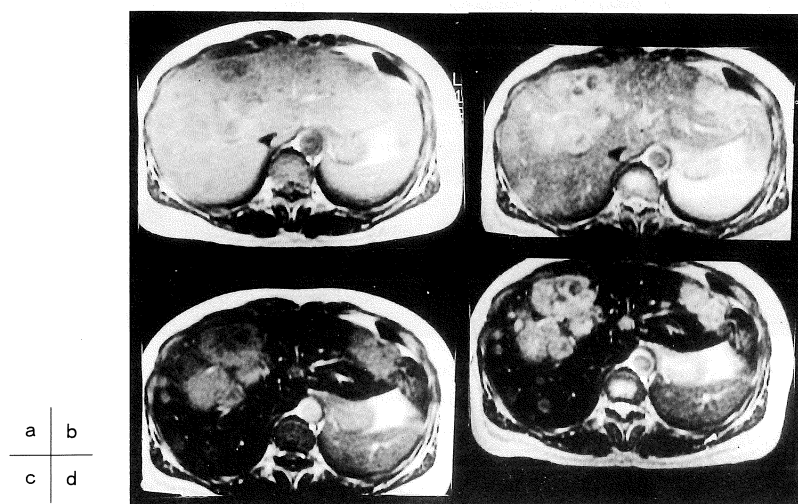


Fig.5. Case 3, 43 years old female, metastatic liver tumor, the injected dose of AMI-25 was 10 $\mu$ moles Fe/kg. a: unenhanced T<sub>1</sub> weighted image (T<sub>1</sub>WI), b: unenhanced T<sub>2</sub> weighted image (T<sub>2</sub>WI), c: enhanced T<sub>1</sub>WI, d: enhanced T<sub>2</sub>WI. After administration of AMI-25, multiple metastatic tumors are identified more significantly.

## 考 察

肝癌はわが国における癌死の第3位であり、大腸癌からの転移をはじめとする転移性肝癌も米国と同様増加傾向にある。それらの早期発見及び正確なひろがりの把握は、患者の予後に大きく影響するため、画像診断の果たすべき役割は大きい。それらの検出における超音波検査、X線CTの役割は既に確立したものとなっているが、必ずしも十分な成績であるとはいえない。

MRIは、その優れたコントラスト分解能や任意の撮影断面が可能であることなど、肝腫瘍の検出においても、その検出のみならず鑑別診断を含めた正確な客観的診断情報として大いに期待されている<sup>1)~3)</sup>。しかし、実際の臨床では、超音波、X線CTに優るような成績とはいえず、一般的にはむしろこれらを補完する役割を担っているのが現状である。この現状をさらに改善し、MRIによる診断能を確実に高めるために、装置の改良とともに大きく期待されているのがMRI用造影剤の開発である。MRIの造影剤としては、現在はGd-DTPAが唯一臨床で使用可能であり、その鑑別診断上の有用性についてはよく知られているが<sup>4),6)</sup>、肝臓疾患領域では病変の検出能の向上に寄与することは少ない。

本論文の対象薬剤であるAMI-25は、超常磁性酸化鉄で、特に組織の $T_2$ 緩和を促進させる影響をもつ物質であり、主に細網内皮系に取り込まれることにより、MR画像上、肝、脾の信号強度を低下させる作用をもつ。それに対して、肝癌などの腫瘍内では貪食作用がないため本薬剤は取り込まれず、腫瘍内の信号強度の低下はおこらない。その結果、肝組織に比して相対的に腫瘍は高信号となり、明瞭に把握できることが期待されるというのが本薬剤の開発の動機となっている。このことは、既に動物実験により、その肝腫瘍検出における有用性が報告されており<sup>7)</sup>、臨床上也特に転移性肝癌の検出での有効性について検討されている<sup>8),9)</sup>。

本研究は、AMI-25の第II相臨床試験として

国内12施設で行われた多施設共同研究であり、対象を肝腫瘍性病変とし、MRI検査における本薬剤の有効性及び安全性について検討したものである。対象となった肝腫瘍は肝細胞癌、転移性肝癌が主体であり、特に肝細胞癌の占める比率が大きいのが特徴といえる。これまでの臨床データの多くが転移性肝癌の検出における有効性に関するものであり、本研究により、わが国に多い肝細胞癌でも本薬剤の有効性が示されたことの意味は大きいと考えられる。

有効性の評価については、その主体が各施設の担当医師によるコントラスト増強効果及び病変部検出能の向上についての判定であるため、その客観性については問題も残るが、あらかじめプロトコルを統一することにより同一基準での評価が可能になるよう配慮したこと、治験終了後フィルムを盲検化した上で、施行施設以外の複数の読影医による判定を再度行なったことで判定の個人差の最小化を計った。また、読影医による判定では、コントラスト増強効果、病変部検出能の向上とともに、担当医の判定よりも高い効果の判定結果が得られているが、読影医の判定は薬剤の投与量や他の画像等の臨床情報を与えられていない盲検化された状態での判定であり、各担当医との判定結果に若干の相違が生じる可能性があることは否めない。

また、より客観的な造影能、検出能の評価として各症例毎に造影前後の肝のS/N及び肝・腫瘍のC/Nを測定したが、これらは各施設により装置が異なり、各強調画像の撮影条件も $T_1$ 強調画像でのエコー時間の長さなど細部では様々であり、信号強度も施設毎に大きく異なっているため、全体を総合すると統計学的に有意な結果は得られなかったが、代表的な同一装置での検討ではS/N、C/Nともに用量依存性の有意差が確認され、これも担当医及び読影医の高い有効性の判定結果を裏づけるものと考えられる。

AMI-25の投与量及び投与方法については、これまでの臨床使用例の報告では $10\sim 50\mu\text{moles Fe/kg}$ を90秒程度かけて静注する方法<sup>8)</sup>や

20 $\mu$ moles Fe/kg を 200 $\mu$ moles Fe/min の速度で静注する方法<sup>9)</sup>などで施行されているが、今回の投与量は 5, 10, 15 $\mu$ moles Fe/kg であり、それらの報告に比べ少ない投与量での検討というのが一つの特徴である。投与方法も 30 分以上の点滴投与という緩徐なものとなっている。これは副作用の発現を最小限に抑えるということを期待したものであるが、この方法でも明かな有効性が確認でき、また安全性も確認できたことは、本薬剤の臨床使用の可能性を大きく前進させたものといえよう。また、各投与量間で見ると、全体的な傾向としての統計学的に有意な差異は認められず、5 $\mu$ moles Fe/kg という非常に少量の群でも有効であるということは本薬剤の有効性の高さを示しているといえるが、この少量投与群でのみ無効例が少数ではあるが認められたこと、読影医の有効性の判定結果ではコントラスト増強効果は低用量ほど有意に低くなっていること、S/N, C/N の解析で同一機種においては用量依存性の結果が得られていることから、5 $\mu$ moles Fe/kg は臨床使用量としては充分とは言いがたいと思われる。

投与後の撮影時間については、Hecke らはウサギによる実験で 30 分から 6 時間は安定した効果が認められ、0.2 から 8mg Fe/kg (3.57~142.86 $\mu$ moles Fe/kg) の投与では低下した肝の信号は投与後 2 日迄には元に戻ると報告<sup>10)</sup>しており、Gandon らの臨床例で AMI-25 を数分で静注した検討では 1 時間から 6 時間の範囲での撮影を薦めている<sup>11)</sup>。我々は原則として投与終了後 30 分から 2 時間までの間に撮影を実施したが、投与方法が 30 分間の点滴投与であることを考慮すれば、両者の検討により確認されている有効時間内での検索と考えられる。これまでの報告から考えると投与後 2 時間以降でもしばらくは同等の効果が持続していると考えられ、実際の臨床使用上では、撮影時間は投与 6 時間程度までは許容されてよいと思われる。また、投与直後でも、30 分の点滴投与後であれば十分な効果があらわれている可能性が高く、検査の能率とい

う面からすれば、今後この時間帯での撮影の有効性の評価も必要となろう。

また、撮影方法としては、今回は T<sub>2</sub>強調画像を基本とし、プロトン密度強調画像、T<sub>1</sub>強調画像、高速スキャン画像もプロトコールに沿って投与前後に撮影されたものに関しては全て検討の対象としたが、これまで報告されているようにプロトン密度強調画像、T<sub>2</sub>強調画像で本薬剤の効果が高いことが確認された。症例数は少ないが高速スキャン画像でも良好な結果が得られており、これは Fretz らがラットでの実験により gradient echo 画像での有効性を報告している内容<sup>12)</sup>を裏づけるものである。

T<sub>1</sub>強調画像での効果は他の撮影法に比べて低い、症例として呈示した画像でも認められているように、T<sub>1</sub>強調画像においても投与後に腫瘍が高信号として明瞭に認められている例も多かった。T<sub>1</sub>強調画像では、本薬剤の性質上投与後の肝実質と比較した腫瘍の信号強度はエコー時間の長さに大きく左右され、エコー時間が 20ms 以上の例では腫瘍が明瞭な高信号となっている傾向があり、むしろ最新の装置で T<sub>1</sub>強調画像におけるエコー時間が 10ms 程度に設定できるものでは、本薬剤の効果が低かった。このことは、今後 AMI-25 を使用する場合には、投与後の T<sub>1</sub>強調画像ではエコー時間の設定に注意することにより、より良好な結果が得られることを示しており、繰り返し時間が T<sub>2</sub>強調画像ほど長くない、エコー時間が T<sub>1</sub>強調画像より長い、これまであまり使われていなかったような撮像方法も本薬剤を使用する場合には有効性が生じてくる可能性もあり、撮影パラメーターと本薬剤の効果との関連も、今後さらに検討されるべきであろう。

AMI-25 の効果と装置の磁場強度については Thickman らによる 0.15, 0.35, 0.5, 1.5T 装置での検討があり、0.35T 以上の装置では、5 $\mu$ moles Fe/kg の低濃度でもそれ以上の高濃度群との効果の差は少ないが、0.15T の装置では低濃度での効果が低いと報告している<sup>13)</sup>。今回の検討では低濃度群での無効例は、2 症例とも 1.5T

装置で認められており、必ずしも磁場強度による影響とは言えず、我々の検討したデータから判断する限りでは磁場強度と有効性との有意な相関は認められていない。本薬剤の副作用については、今回の検討に先だって行われた第I相試験では健常成人男子12名による5, 10, 15, 20 $\mu$ moles Fe/kg投与での検討が行われ、本薬剤に起因すると考えられる副作用は認めておらず<sup>6)</sup>、今回の臨床試験では、投与量は5, 10, 15 $\mu$ moles Fe/kgで、認められた副作用は6例であったが、いずれも処置を必要とせずに自然消失しており、重篤なものは認めなかった。

Weisslederらによる犬の実験では、投与量3000 $\mu$ moles Fe/kgでも明らかな急性及び亜急性の毒性を認めなかったとされているが<sup>14)</sup>、報告されている副作用としては、Starkにより50 $\mu$ moles Fe/kg投与例で一過性の血圧低下が経験されており<sup>8)</sup>、Gandonらによる臨床例でも20 $\mu$ moles Fe/kg投与直後で一過性低血圧及び徐脈が報告されているが<sup>11)</sup>、これらは投与量としては今回の検討に比べ大量であり、投与方法も短時間で行われたものであった。また、Gandonらの報告例では、5分後には自然消失が認められている。これらの結果を参考にすると、投与量及び投与速度が副作用の発現に影響する可能性があり、今回の臨床試験では、投与量が比較的少量であることと、緩徐な点滴投与であったことが安全性をより高めたと考えられ、今後の臨床使用の際の投与量の決定や実際の投与方法の基準として参考とすべきであると考えられる。

血液、尿検査データでは、血清鉄、UIBC、フェリチンの鉄に関連した項目のみに投与後変化が多く認められたが、本薬剤は投与後細網内皮系に取り込まれ、その後徐々に解離して骨髄に運ばれ、ヘモグロビン合成や貯蔵鉄として利用されることが動物実験で示唆されており<sup>14),15)</sup>、これらの変化が臨床的にただちに問題となるものではないと考えられる。Gandonらの臨床例での検討では、血清鉄値の上昇は投与7日間でコントロール値に復している<sup>11)</sup>。

また、この血清鉄値の上昇は、5, 10 $\mu$ moles Fe/kg投与群では、15 $\mu$ moles Fe/kg投与群に比べて投与後異常値を示した例は少なかった。

今回の検討は第II相臨床試験として行われたもので、AMI-25の臨床の有効性および安全性の確認により、臨床使用への期待と可能性は大きくなったが、今後より広い臨床試験により、さらに安全性および有効性が確認される必要がある。そのために副作用の発現を抑え、安定した有効性を確保するための臨床至適投与量を設定する必要があるが、今回設定した投与量の5, 10, 15 $\mu$ moles Fe/kgはいずれも有効かつ安全な範囲内であると考えられた。しかし、前述のごとく5 $\mu$ moles Fe/kg投与群でのみ、少数ではあるが無効例が見られたことや、読影医による有効性の判定やS/N, C/N測定結果でも用量依存性の結果となっており、安全性も考慮すると臨床至適投与量としては10 $\mu$ moles Fe/kgが適当と考えられた。

## 結 論

1. 超常磁性酸化鉄 AMI-25 の有効性及び安全性の評価、ならびに臨床至適用量の検討を目的として、12施設104症例について第II相臨床試験を行った。
2. 有効性（造影効果）では、有効以上が91/101例（90.1%）であった。
3. 概括安全度では問題なしが94/104例（90.4%）であった。
4. 有効性と概括安全度より評価した臨床的有用性では、89/101例（88.1%）が有用以上であった。
5. 投与量別の解析では、5 $\mu$ moles Fe/kg, 10 $\mu$ moles Fe/kg, 15 $\mu$ moles Fe/kgの3群間に有意差は認められなかったが、5 $\mu$ moles Fe/kgに有効性の評価で効果なし（無効）が2例あり、S/N, C/Nの解析や6名の読影医による盲検化されたフィルム判定でも投与量間に有意の傾向がみられ

- ることから、 $5\mu\text{moles Fe/kg}$  は効果において他の投与量より劣ると考えられた。
6. 疾患別の造影効果では肝細胞癌が61/68例 (89.7%)、転移性肝癌が19/20例 (95.0%) で有効以上の評価であり、他疾患でも高い効果が得られた。
  7. パルスシーケンス別の比較では  $T_1$  強調 SE 法に比べ、 $T_2$  強調 SE 法、プロトン密度強調 SE 法が高い効果を示した。
  8. 副作用は104例中6例にみられたが、治験担当医師の判断により投与を中止した2例を含めて、いずれも処置をすることなく自然消失した。用量依存性はみられなかった。
  9. 臨床検査値には本剤の影響と思われる血清鉄値の上昇と UIBC の低下及びフェリチン値の上昇がみられた。その他の項目では本剤との関連性が明かな異常値はみられなかった。
  10. 血圧は1例に降下のみみられた以外特に問題となる変化はみられなかったが、 $15\mu\text{moles Fe/kg}$  投与群で最高血圧に低下の傾向があった。脈拍及び心電図では観察し得た症例からは異常はみられなかった。
  11. AMI-25 は、造影効果が優れていること、安全性の高いことが確認され、高い臨床的有用性が期待されると考えられた。また、臨床至適用量は効果と安全性の面から  $10\mu\text{moles Fe/kg}$  が妥当と考えられた。

## 文 献

- 1) Stark DD, Wittenberg J, Edelman R, et al. : Detection of liver metastasis by MR : Analysis of pulse sequence performance. *Radiology*, 159 : 363-370, 1986.
- 2) Itai Y, Ohtomo K, Furui S, et al. : MR imaging of hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*, 10 : 963-968, 1986.
- 3) Itoh K, Nishimura K, Togashi K, et al. : MR imaging of hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 164 : 21-26, 1987.
- 4) Hamm B, Wolf KJ, Felix R : Conventional and rapid MR imaging of the liver with Gd-DTPA. *Radiology*, 164 : 313-320, 1987.
- 5) 大西明弘, 根津英典, 藤原博明, 他 : MRI 用造影剤 AMI-25 (Superparamagnetic Iron Oxide) の第 I 相臨床試験—安全性と薬物動態の検討—。薬理と治療, Vol.20, No.5 : 1899-1910, 1992.
- 6) Ohtomo K, Itai Y, Yoshikawa, K, et al. : Hepatic tumors : Dynamic MR imaging. *Radiology*, 163 : 27-31, 1987.
- 7) Weissleder R, Stark DD, Compton CC, et al. : Ferrite-enhanced MR imaging of hepatic lymphoma : An experimental study in rats. *AJR*, 149 : 1161-1165, 1987.
- 8) Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, et al. : Superparamagnetic iron oxide : Clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology*, 168 : 297-301, 1988.
- 9) Marchal G, Hecke PV, Demaerel P, et al. : Detection of liver metastasis with superparamagnetic iron oxide in 15 patients : Results of MR imaging at 1.5T. *AJR*, 152 : 771-775, 1989.
- 10) Hecke PV, Marchal G, Decrop E, et al. : Experimental study of the pharmacokinetics and dose response of ferrite particles used as a contrast agent in MRI of the normal liver of the rabbit. *Invest Radiol*, 24, 397-399, 1989.
- 11) Gandon Y, Heautot JF, Brunet F, et al. : Superparamagnetic Iron oxide : Clinical time-response study. *Eur J Radiol*. 12 : 195-200, 1991.
- 12) Fretz CJ, Elizondo G, Weissleder R, et al. : Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging : Pulse sequence optimization for detection of liver cancer. *Radiology*, 172 : 393-397, 1989.
- 13) Thickman D, Hendric RE, Jerjian KA, et al. : Liver-lesion tissue contrast on MR images : Effect of iron oxide concentration and magnetic field strength. *Radiology*, 176 : 557-562, 1990.
- 14) Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, et al. : Superparamagnetic iron oxide : Pharmacokinetics and toxicity. *AJR* 152 : 157-173, 1989.
- 15) Majumdar S, Zoghbi SS, Gore JC : Pharmacokinetics of superparamagnetic iron-oxide MR contrast agent in the Rat. *Invest Radiol*, 25 : 771-777, 1990.

**Phase II Clinical Trial of AMI-25 (Superparamagnetic Iron Oxide)**  
**— Evaluation of Its Efficacy, Safety, and Clinical Usefulness**  
**in MRI of the Liver Tumors —**

Yuji YUASA<sup>1</sup>, Sadayuki SAKUMA<sup>2</sup>, Nobuya OGAWA<sup>3</sup>,  
Nobuyuki FUJITA<sup>4</sup>, Kazuo MIYASAKA<sup>4</sup>, Goro IRIE<sup>4</sup>,  
Emiko MIYAKAWA<sup>5</sup>, Noboru ARIMIZU<sup>5</sup>, Tsutomu ARAKI<sup>6</sup>,  
Yasuhito SASAKI<sup>6</sup>, Koki YOSHIKAWA<sup>7</sup>, Kyoichi HIRAMATSU<sup>1</sup>,  
Yoshitaka MURAKAMI<sup>8</sup>, Jiro YAMAGISHI<sup>8</sup>, Junta HARADA<sup>8</sup>,  
Shinpei TADA<sup>8</sup>, Masumi KADOYA<sup>9</sup>, Tsutomu TAKASHIMA<sup>9</sup>,  
Hideaki ASAI<sup>2</sup>, Shinji HIROHASHI<sup>10</sup>, Hideo UCHIDA<sup>10</sup>,  
Kyo ITO<sup>11</sup>, Junji KONISHI<sup>11</sup>, Masahiko FUJII<sup>12</sup>,  
Shozo HIROTA<sup>12</sup>, Michio KONO<sup>12</sup>, Hideo ONITSUKA<sup>13</sup>,  
Koji MASUDA<sup>13</sup>, Shunji YOSHIMATSU<sup>14</sup>, Mutsumasa TAKAHASHI<sup>14</sup>

<sup>1</sup>*Department of Diagnostic Radiology, Keio University,  
35 shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160*

<sup>2</sup>*Department of Radiology, Nagoya University,*<sup>3</sup>*Department of Pharmacology, Ehime University,*

<sup>4</sup>*Department of Radiology, Hokkaido University,*<sup>5</sup>*Department of Radiology, Chiba University,*

<sup>6</sup>*Department of Radiology, University of Tokyo,*<sup>7</sup>*Department of Radiology, Kanto Rosai Hospital,*

<sup>8</sup>*Department of Radiology, The Jikei University,*<sup>9</sup>*Department of Radiology, Kanazawa University,*

<sup>10</sup>*Department of Radiology, Nara Medical University,*<sup>11</sup>*Department of Nuclear Medicine, Kyoto University,*

<sup>12</sup>*Department of Radiology, Kobe University,*<sup>13</sup>*Department of Radiology, Kyusyu University,*

<sup>14</sup>*Department of Radiology, Kumamoto University,*

AMI-25 (Superparamagnetic Iron Oxide) is expected as an effective contrast agent of the liver. We performed phase II clinical trial of AMI-25 to evaluate its efficacy and safety in 104 liver tumor cases. AMI-25 was administrated with intravenous drip infusion technique for 30 minutes in a dose of 5, 10 and 15 $\mu$ moles Fe/kg. T<sub>2</sub>, proton density, T<sub>1</sub> weighted spin echo, and gradient echo images were obtained before and 30~120minutes after the injection of AMI-25. The visual comparison of each set of unenhanced and enhanced images were made to analyze the effects of this drug. The signal-to-noise ratio (S/N) of the liver parenchyma and the tumor to liver contrast-to-noise ratio (C/N) were also measured. AMI-25 showed a remarkable effect to reduce the parenchymal signal of the liver, and was helpful to distinguish liver tumors as a relatively high signal mass lesions. The side effects of this drug such as transient hypotension and heat sensation were recognized in 6 cases, but no treatment was needed. Our results show the high possibility of AMI-25 to be a clinical useful contrast material of the MRI of the liver.