

肝臓用 MRI 造影剤 SH U 555 A (superparamagnetic iron oxide) の臨床後期第Ⅱ相試験

谷本伸弘¹, 平松京一², 中野重行³

¹慶應義塾大学医学部放射線診断科 ²同(治験総括医師)

³大分医科大学医学部臨床薬理学(コントローラー)

はじめに

現在 MRI 造影剤として臨床で使用されているガドリニウムのキレート製剤は、細胞外液に分布し臓器・組織特異性を有さない。近年、臓器特異的造影剤の開発が進められており、なかでも細網内皮系 (reticuloendothelial system: RES) を標的とする超常磁性酸化鉄コロイド製剤 (superparamagnetic iron oxide: SPIO) は、肝臓における良好な造影効果が多数報告されている^{1),2)}。SPIO は T₂ 短縮効果が著しく強いいため、肝非腫瘍部の RES に取り込まれ、その信号強度を減弱させることで腫瘍-肝コントラストを高め肝腫瘍の診断に寄与する。SPIO として既に市販されている ferumoxides (Feridex®) は点滴静注による投与であるが、SH U 555 A は急速静注が可能な肝臓用 MRI 造影剤として開発された。本剤は既に臨床第Ⅰ相試験により投与量 10, 20, 40 μmol Fe/kg の安全性が確認されている³⁾。また臨床前期第Ⅱ相試験において本剤投与量 10 μmol Fe/kg での肝細胞癌症例における有効性および安全性が確認されるとともに、投与後 10 分より十分な造影効果が得られることが確認されている⁴⁾。今回、臨床後期第Ⅱ相試験として、肝腫瘍(肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌)を有する患者を

対象に本剤の有効性、安全性を評価し、臨床至適用量の検討を行ったので、その結果を報告する。

対象および方法

本試験は、治験審査委員会で承認が得られた全国 21 施設 (Table 1) において、1995 年 5 月から 11 月までに共通のプロトコールに基づき行われた。

1. 対象

対象は、あらかじめ超音波検査や CT 検査で肝腫瘍(肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌が疑われる肝腫瘍)を有することが確認された 20~75 歳の入院患者とした。

また、以下の除外基準のいずれかに該当する患者は本試験の対象から除外した。1) 一般状態の極度に悪い患者、2) 重篤な心疾患を有する患者、3) 重篤な腎障害のある患者、4) ヘモクロマトーシス、ヘモジデローシスの患者、5) 鉄剤による治療を行っている患者又はその必要がある患者、6) 食道静脈瘤の治療を現在受けている患者、あるいは胃潰瘍等血液凝固時間延長により悪化する可能性のある患者、7) Child 分類 C の患者、8) 急性肝炎、肝膿瘍、重症の感染症の患者、9) 妊娠および妊娠して

Table 1. List of Institutions and Investigators

Institution	Investigators		
Tohoku University	Kiyohiko Sakamoto,	Tadashi Ishibashi	
Keio University	Kyoichi Hiramatsu,	Akihiro Tanimoto*	
Jikei University Kashiwa HP.	Junta Harada,	Toru Sakuma	
Showa University	Hirotsugu Munechika,	Takehiko Gokan*	
Toho University	Yoshihiro Hiramatsu,	Setsu Sato	
St. Marianna University	Toru Ishikawa,	Mitsuaki Saeki	
Kanto Rosai Hospital	Hideo Yoshida,*	Naoki Yoshioka	
Yamanashi Medical University	Tsutomu Araki,	Keiji Toyama	
Hamamatsu University	Masao Kaneko,	Toshihiko Kato,	Yasumichi Kutsukake
Kanazawa University	Tsutomu Takashima,	Masumi Kadoya*	
Fukui Medical School	Yasushi Ishii,	Yasutaka Kawamura	
Nara Medical University	Hideo Uchida,	Shinji Hirohashi*	
Osaka University	Hironobu Nakamura,	Takamichi Murakami*	
Kinki University	Osamu Ishida,	Kouichi Fujii	
Wakayama Medical College	Ryusaku Yamada,	Morio Sato,	Keisuke Kita
Hyogo College of Medicine	Norio Nakao,	Kouji Miura,	Satoru Tominaga
Tottori University	Yoshio Ohta,	Yuji Suto,	Masayuki Kanba
Kagawa Medical University	Masatada Tanabe,	Motoomi Ohkawa,	Yasutane Mori
Kyushu University	Kouji Masuda,	Hiroshi Honda	
Oita Medical University	Hiromu Mori,	Hajime Takaki	
Tokyo Medical College	Kimihiko Abe,	Dai Kakizaki,	Kazuhiro Saito

*: Member of the Blinded Reading Committee

いる可能性のある婦人, 並びに授乳中の婦人, 10) MRI 禁忌 (ペースメーカー装着, 外科用クリップ使用等) の患者, 11) 本剤を一度投与した患者, 12) その他, 試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者, 13) 試験期間中に手術, 放射線治療, TAE (TAI 等含む), エタノール注入療法等の臨床検査値が異常変動するような治療を行う患者, あるいは, これらの治療による臨床検査の異常変動が試験期間中に予想される患者 (TAE 施行後の患者については, 施行後 1 か月以上経過したものとする), 14) 本剤投与前 24 時間以内および試験期間内 (投与前臨床検査採血から投与後 48~96 時間の臨床検査採血まで) に biopsy を行う患者, および造影剤検査 (X 線および MRI) を行う患者.

2. 試験薬剤

試験薬剤は, 1 ml 中に鉄として 0.5 mmol に相当する ferucarbotran を含有する 5 ml バイ

アルを使用した. 本剤の物理化学的性質を既存薬 ferumoxides と比較して Table 2 に示した⁵⁾.

3. 投与量および投与方法

本剤のヨーロッパにおける臨床第 II 相試験の結果, 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ で優れた造影効果が得られたことから⁶⁾, 安全性が認められかつ有効な造影効果が得られる最小有効用量を検討するため, 投与量は 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の用量を中心として公比 2 で 3 用量 (4, 8 および 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$) を設定した.

投与方法は, 封筒法により無作為割付された上記 3 用量のうち 1 用量をインライン・フィルターを通じて 2 ml/min 以下の注入速度で静脈内投与した.

4. MRI 撮像法

本剤投与前に T₂ 強調 spin echo 法 (以下 T₂-SE), プロトン密度強調 spin echo 法 (以下 PD-SE), および T₁ 強調 spin echo 法 (以下 T₁-SE) を, 本剤投与後 10~20 分に T₂-SE お

1998 年 9 月 1 日受理 1998 年 10 月 20 日改訂

別刷請求先 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部放射線診断科 谷本伸弘

Table 2. Properties of SH U 555 A and Ferumoxides

Code name / Generic name	SH U 555 A / ferucarbotran	AMI-25 / ferumoxides ⁵⁾
Description	Reddish brown aqueous colloidal solution	Black to reddish brown aqueous colloidal solution
Concentration (mol Fe/L)	0.5	0.2
Particle Size (nm)	57-62	100-250
Core Size (nm)	4.2	4.6-5.6
Relaxivities* R1 (mM ⁻¹ ·sec ⁻¹)	24.7	23**
R2 (mM ⁻¹ ·sec ⁻¹)	168.3	>62
Osmolality (mOsmol/kg)	319	338
Viscosity (37°C, mPa·s)	1.03	1.2

* 0.47T,

** measured in our laboratory

よび PD-SE の撮像を必須として実施した。ただし、T₂-SE を T₂ 強調 fast spin echo 法（以下 T₂-FSE）で撮像した場合は、PD-SE を撮像しなくても差し支えないこととした。

5. 有効性

本剤の有効性を評価するために、本剤投与前後に撮像した MRI 画像について下記項目を試験担当医師が判定した。試験担当医師は、判定に用いたフィルムを読影判定委員会に提出し、6名の読影判定医が試験担当医師と同一の下記基準により主病巣のスライスについて委員会判定を行った。読影判定委員会での判定をもって有効性の最終結果とした。

1) 肝実質の信号低下度

本剤投与後の PD-SE および T₂-SE について、肝実質の信号低下の程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、一般的に不十分である
5. 造影により変化はなかった
6. 判定不能

2) コントラスト

本剤投与前・後に撮像した全画像について、肝と病変のコントラストを下記基準に従い判定した。

- 3+：肝と病変のコントラストは極めて明瞭である
- 2+：肝と病変のコントラストは明瞭である
- +：肝と病変のコントラストはやや明瞭である
- ：肝と病変のコントラストは不明瞭である
- ×：判定不能

3) 肝の SNR (signal-to-noise ratio)

有効性の客観的評価として、本剤投与前・後に撮像した PD-SE、T₂-SE 画像について肝実質の信号強度 (SI: signal intensity) を測定し、SNR およびその相対的低下率を下記計算式によって求めた。

$$\text{SNR} = \frac{\text{肝実質の SI}}{\text{[background noise の標準偏差]}}$$

$$\text{相対的低下率} = \frac{\text{[投与前 SNR} - \text{投与後 SNR]} / \text{[投与前 SNR]} \times 100 (\%)}$$

4) 造影による診断能の向上性

本剤投与前後の全画像を比較し、病変の大きさ、位置、辺縁の鮮明さなどから造影による診断能の向上性を(1)存在診断、(2)拡がり診断、(3)

質的診断, および(4)総合評価について下記基準に従い判定した.

(1) 存在診断

- 2+ : 病変の存在の有無は明瞭となった
- + : 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
- × : 判定不能

(2) 拡がり診断

- 3+ : 病変の拡がりおよび位置が著しく明瞭となった
- 2+ : 病変の拡がりおよび位置が明瞭となった
- + : 病変の拡がりおよび位置がやや明瞭となった
- ± : 病変の拡がりおよび位置は特に明瞭とならなかった
- : 病変の拡がりおよび位置は不明瞭となった
- × : 判定不能

(3) 質的診断

- 3+ : 病変の質的診断の情報が著しく向上した
- 2+ : 病変の質的診断の情報が向上した
- + : 病変の質的診断の情報がやや向上した
- ± : 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

- 3+ : 造影により診断能は大きく向上した
- 2+ : 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

6. 安全性

本剤の安全性について, 以下のごとく評価を行った.

1) バイタルサイン

本剤投与直前および投与後 (MRI 検査終了直後) に血圧および脈拍数を測定した. 投与後異常変動が認められた場合は回復まで追跡調査を行い, 本剤との関連性についても以下の基準に従って判定した.

1. 関連性なし
2. 関連性は考えにくい
3. 関連性の可能性あり
4. おそらく関連性あり
5. 明らかに関連性あり

2) 臨床検査

本剤投与直前, 投与後 4~6 時間および投与後 48~96 時間に採血し, 下記項目の測定を行った. 測定は 1 施設を除き(株)エスアールエル八王子ラボにおいて行った. 尿検査は本剤投与直前および投与後 48~96 時間に測定を行った. 投与後異常変動が認められた場合は可能な限り回復まで追跡調査を行い, 本剤との関連性についても 1) と同様の判定基準に従って判定した.

a) 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 (MCV), 白血球分画

b) 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^{2+} , Cl^-

c) 血液凝固系

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT), 凝固因子 XI

d) 尿検査

蛋白, 糖, ウロビリノーゲン (定性半定量)

3) 随伴症状

試験期間中に患者で新たに見られた (あるいは増悪した) 臨床症状のうち, 臨床上好ましくないものを随伴症状とし, その詳細を記録し

た。また、本剤との関連性を1)と同様の判定基準で判定し、「3. 関連性の可能性あり, 4. おそらく関連性あり, 5. 明らかに関連性あり」の場合は副作用として取り扱うこととした。

4) 概括安全度

バイタルサイン, 随伴症状, 臨床検査値の変動および副作用の有無等から総合的に下記基準に従い本剤の概括安全度を判定した。

1. 安全である (副作用等がない)
2. ほぼ安全である (軽度の副作用等があったが, 臨床的に特に問題がなかった)
3. 安全性に問題あり (副作用等のため処置を必要とした)
4. 安全性に極めて問題あり (不可逆的の症状が残った, あるいは患者の生命に危険が及んだもの)
5. 判定不能

7. 有用性

造影効果および概括安全度の評価等から総合的に下記判定基準に従い本剤の臨床的有用性を判定した。

1. 極めて有用
2. 有用
3. やや有用
4. 好ましくない
5. 使用に耐えない
6. 判定不能

8. 解析方法

患者背景に用量群間の偏りがないことを確認するため, 基本的に Fisher の直接確率法, χ^2 検定および Kruskal-Wallis 検定を用いた。

有効性の項目については, 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群をコントロールとして 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群との比較を Dunnett 片側検定を用いて行った。肝の SNR 以外の評価項目は読影判定委員会の評価を優先した。

安全性の項目については, バイタルサインあるいは臨床検査の異常変動の発現率, および副作用の発現率について, 用量群間の差を Fisher の直接確率法を用いて検討した。臨床検査

の実測値は, 用量による安全性の違いを見るために投与前後の差を反応変数とし, 用量を要因とした分散分析で検討し, 用量間の差を LSD 比較で検討した。各用量の投与前後値について paired t 検定で検討した。

結 果

1. 患者背景

本試験の対象としてエントリーされ, 本剤が投与された症例は, 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 62 例, 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 63 例, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 63 例の計 188 例 (年齢 33~82 歳) であった。このうち本検査により病巣なしと診断され, その後の血管撮影, CTAP などで病巣が存在しないことが確認された 4 例, および本検査前肝腫瘍と診断していたが, 本検査で横隔膜下血腫, 変異した脾臓であることが判明し肝臓に腫瘍が存在しなかった各 1 例の計 6 例 (8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 5 例, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 1 例) を除外し, 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 62 例, 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 58 例, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 62 例の合計 182 例を本剤の有効性の解析対象とした。各群の患者背景に偏りは認められなかった (Table 3)。

2. 有効性

MRI の撮像パラメータ (TR/TE) は実施施設, MRI 装置により T₂-SE が 1276~3500/80~103, PD-SE が 1276~3500/14~30, T₂-FSE が 2500~5849/80~136 の範囲に分布した。PD-SE, T₂-SE は 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 43 例, 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 40 例, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 42 例, T₂-FSE は各々, 19 例, 18 例, 20 例で撮像され, 以下の T₂-SE は T₂-SE に T₂-FSE を含めて各々 62 例, 58 例, 62 例で評価した。

1) 肝実質の信号低下度

肝実質の信号低下度の有効率 (「2. 造影における肝実質の信号低下は良好ではほぼ均一である」以上の%) は, PD-SE で 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 (L) 81.4%, 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 (M) 95.0%, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 (H) 90.5%, T₂-SE で各々 83.9

Table 3. Background of Study Population

		4 μmol Fe/kg(L)		8 μmol Fe/kg(M)		16 μmol Fe/kg(H)		Test
		No.	%	No.	%	No.	%	
Sex	Male	47	75.8	47	81.0	51	82.3	Fisher p= 0.679
	Female	15	24.2	11	19.0	11	17.7	
Age (years)	mean ± S.D.	62.9±7.9		62.8±9.5		62.0±9.2		Kruskal-Wallis $\chi^2= 0.864$ DF= 2 p=0.649
	min. ~ max.	43 ~ 81		35 ~ 82		33 ~ 81		
Body weight (kg)	mean ± S.D.	56.6±9.6		56.7±8.3		58.4±9.4		Kruskal-Wallis $\chi^2= 0.945$ DF= 2 p=0.624
	min. ~ max.	34 ~ 81		36 ~ 77		39 ~ 77		
Diagnosis	Hepatocellular carcinoma	49	79.0	47	81.0	46	74.2	Fisher p= 0.500
	Metastasis	10	16.1	7	12.1	9	14.5	
	Cholangiocellular carcinoma	2	3.2			2	3.2	
	Other	1	1.6	4	6.9	5	8.1	
Concomitant disease	None	5	8.1	2	3.4	4	6.5	Fisher p= 0.632
	Yes	57	91.9	56	96.6	58	93.5	
	Liver cirrhosis	46	74.2	42	72.4	41	66.1	
Degree of liver cirrhosis (Child)	Other	37	59.7	36	62.1	37	59.7	
	A	33	53.2	32	55.2	30	48.4	
	B	13	21.0	9	15.5	11	17.7	
Magnetic field strength	C	1	1.7	1	1.7			
	1.5T	50	80.6	48	82.8	49	79.0	$\chi^2= 4.155$ DF= 8 p= 0.843
	1.0T	1	1.6					
	0.5T	8	12.9	8	13.8	9	14.5	
	0.3T					1	1.6	
0.2T	3	4.8	2	3.4	3	4.8		

Table 4. Degree of Enhancement of Liver Parenchyma

Pulse sequence	Dose	1	2	3	4	5	6	No. of patients	Dunnnett test	Grade 2 or better (%)
PD-SE	4 μmol Fe/kg (L)	19	16	3	5			43	L vs. M p=0.039*	81.4%
	8 μmol Fe/kg (M)	25	13	2				40	L vs. H p=0.001**	95.0%
	16 μmol Fe/kg (H)	34	4	4				42		90.5%
T ₂ -SE	4 μmol Fe/kg (L)	30	22	5	5			62	L vs. M p=0.050*	83.9%
	8 μmol Fe/kg (M)	36	20	1	1			58	L vs. H p=0.001**	96.6%
	16 μmol Fe/kg (H)	47	12	2	1			62		95.2%

*: p<0.05, **: p<0.01

%, 96.6%, 95.2%であった (Table 4). Dunnnett 検定では, PD-SE および T₂-SE とも 4 μmol Fe/kg 群は 8 μmol Fe/kg 群あるいは 16 μmol Fe/kg 群と比較して有意に劣っていた (L vs. M : p=0.039 [PD-SE], p=0.050 [T₂-SE], L vs. H : p=0.001 [PD-SE], p=0.001 [T₂-SE]).

肝硬変の有無と肝実質の信号低下度の関連を検討したところ, 肝硬変「有」群の有効率は, 4 μmol Fe/kg 群で 77.4% [PD-SE] および 78.3

% [T₂-SE], 8 μmol Fe/kg 群で各々 92.9% および 95.2%, 16 μmol Fe/kg 群で各々 84.0% および 95.1%であった. 肝硬変「無」群は PD-SE の 4 μmol Fe/kg 群 (91.7%), T₂-SE の 16 μmol Fe/kg 群 (95.2%) 以外は 100%を示し, 肝硬変「有」群より有意に肝実質の信号低下度が高かった (Table 5).

2) コントラスト

肝と病変のコントラストの有効率 (「2+ : 肝と病変のコントラストは明瞭である」以上の

Table 5. Subgroup Analysis of Degree of Enhancement of Liver Parenchyma
: Presence or Absence of Liver Cirrhosis

Pulse sequence	Liver cirrhosis	Dose	1	2	3	4	5	6	No. of patients	Grade 2 or better (%)	Dunnnett test	Analysis of Variance	
PD-SE	No	4 μ mol Fe/kg (L)	8	3	1				12	91.7%	L vs. M p=0.191	Dose F= 4.29 p= 0.016 *	
		8 μ mol Fe/kg (M)	10	2					12	100.0%			
		16 μ mol Fe/kg (H)	17							17	100.0%		L vs. H p=0.012*
	Yes	4 μ mol Fe/kg (L)	11	13	2	5				31	77.4%	L vs. M p=0.069	Presence of liver cirrhosis F= 11.82 p= 0.001 **
		8 μ mol Fe/kg (M)	15	11	2					28	92.9%		
		16 μ mol Fe/kg (H)	17	4	4					25	84.0%	L vs. H p=0.020*	
T ₂ -SE	No	4 μ mol Fe/kg (L)	13	3						16	100.0%	L vs. M p=0.663	Dose F= 2.32 p= 0.102
		8 μ mol Fe/kg (M)	13	3						16	100.0%		
		16 μ mol Fe/kg (H)	19	1		1				21	95.2%	L vs. H p=0.369	
	Yes	4 μ mol Fe/kg (L)	17	19	5	5				46	78.3%	L vs. M p=0.028*	Presence of liver cirrhosis F= 13.52 p= 0.000 ***
		8 μ mol Fe/kg (M)	23	17	1	1				42	95.2%		
		16 μ mol Fe/kg (H)	28	11	2					41	95.1%	L vs. H p=0.001**	

** : p<0.01 , *** : p<0.001

%)は、投与前 T₂-SE で 4 μ mol Fe/kg 群 51.6%、8 μ mol Fe/kg 群 58.6%、16 μ mol Fe/kg 群 36.1%、投与後 T₂-SE で 82.3%、72.4%、83.6% といずれの用量群でも上昇した。また、PD-SE のコントラストの有効率についても同様に、投与前 4.7%、17.5%、17.1%、投与後 81.4%、85.0%、92.7%と、いずれの用量群でも投与前に比べ投与後上昇した。Dunnnett 検定では、投与後 PD-SE のコントラストにおいて 4 μ mol Fe/kg 群と 16 μ mol Fe/kg 群間に有意差を認め (p=0.035)、4 μ mol Fe/kg 群が有意に劣っていた。投与後 T₂-SE では用量群間に差は認められなかった。

肝硬変の有無と肝と病変のコントラストの関連を検討したところ、投与後の肝硬変「有」群の有効率は、4 μ mol Fe/kg 群で 80.6% [PD-SE] および 78.3% [T₂-SE]、8 μ mol Fe/kg 群で各々 82.1% および 69.0%、16 μ mol Fe/kg 群で各々 88.0% および 75.6% であった。肝硬変「無」群は、4 μ mol Fe/kg 群で 83.3% [PD-SE] および 93.8% [T₂-SE]、8 μ mol Fe/kg 群

で 91.7% [PD-SE]、81.3% [T₂-SE]、16 μ mol Fe/kg 群は 100% [PD-SE, T₂-SE] を示し、肝硬変「有」群より有意に肝と病変のコントラストが高かった (Table 6)。

3) 肝 SNR, 相対的低下率

SNR は投与前に比べ投与後いずれの用量群でも低下した。相対的低下率では PD-SE において 4 μ mol Fe/kg 群 27.9 \pm 31.1% (平均 \pm S.D.)、8 μ mol Fe/kg 群 42.3 \pm 28.0%、16 μ mol Fe/kg 群 50.4 \pm 33.1%、T₂-SE では各々 36.5 \pm 28.1%、54.6 \pm 18.7%、58.5 \pm 26.2% となった (Fig. 1)。相対的低下率は PD-SE では 16 μ mol Fe/kg 群は 4 μ mol Fe/kg 群より有意に大きく (p=0.002)、T₂-SE では 8 μ mol Fe/kg 群および 16 μ mol Fe/kg 群は 4 μ mol Fe/kg 群より有意に大きかった (L vs. M : p=0.000, L vs. H : p=0.000, Dunnnett 検定)。

肝硬変の有無と相対的低下率の関連を検討したところ、肝硬変「有」群の相対的低下率は、4 μ mol Fe/kg 群で 26.8 \pm 31.7% [PD-SE] および 35.6 \pm 25.5% [T₂-SE]、8 μ mol Fe/kg 群で

Table 6. Subgroup Analysis of Contrast
: Presence or Absence of Liver Cirrhosis

Pulse sequence	Time	Liver cirrhosis	Dose	3+	2+	±	-	×	No. of patients	Grade 2+ or better(%)	Kruskal-Wallis test	LSD rank ¹⁾ Dunnnett ²⁾	Analysis of Variance
PD-SE	Pre	No	4 μmol Fe/kg (L)		1	4	7		12	8.3%	p=0.476	L VS M p=0.450	Dose F= 0.45
			8 μmol Fe/kg (M)	1	2	3	6		12	25.0%		L VS H p=0.225	p= 0.636
			16 μmol Fe/kg (H)		4	6	6	1	16	25.0%		M VS H p=0.686	Presence of Liver cirrhosis
		Yes	4 μmol Fe/kg (L)	1		20	10		31	3.2%	p=0.796	L VS M p=0.800	F= 0.07
			8 μmol Fe/kg (M)		4	12	12		28	14.3%		L VS H p=0.502	p= 0.793
			16 μmol Fe/kg (H)		3	10	12		25	12.0%		M VS H p=0.677	Interaction F= 1.03 p= 0.361
	Post	No	4 μmol Fe/kg (L)	8	2	1	1		12	83.3%	p=0.514	L VS M p=0.264	Dose F= 1.42
			8 μmol Fe/kg (M)	10	1		1		12	91.7%		L VS H p=0.238	p= 0.245
			16 μmol Fe/kg (H)	13	3			1	16	100%			Presence of Liver cirrhosis
		Yes	4 μmol Fe/kg (L)	13	12	4	2		31	80.6%	p=0.263	L VS M p=0.637	F= 4.93
			8 μmol Fe/kg (M)	12	11	3	2		28	82.1%		L VS H p=0.119	p= 0.028 *
			16 μmol Fe/kg (H)	16	6	1	2		25	88.0%			Interaction F= 0.15 p= 0.858
T ₂ -SE	Pre	No	4 μmol Fe/kg (L)	1	8	5	2		16	56.3%	p=0.711	L VS M p=0.754	Dose F= 0.58
			8 μmol Fe/kg (M)	4	5	3	4		16	56.3%		L VS H p=0.416	p= 0.559
			16 μmol Fe/kg (H)	4	9	5	2	1	20	65.0%		M VS H p=0.629	Presence of Liver cirrhosis
		Yes	4 μmol Fe/kg (L)	4	19	16	7		46	50.0%	p=0.003**	L VS M p=0.702	F= 5.13
			8 μmol Fe/kg (M)	2	23	10	7		42	59.5%		L VS H p=0.005**	p= 0.025 *
			16 μmol Fe/kg (H)	1	8	19	13		41	22.0%		M VS H p=0.002**	Interaction F= 3.16 p= 0.045 *
	Post	No	4 μmol Fe/kg (L)	10	5		1		16	93.8%	p=0.828	L VS M p=0.456	Dose F= 0.09
			8 μmol Fe/kg (M)	12	1	2	1		16	81.3%		L VS H p=0.420	p= 0.917
			16 μmol Fe/kg (H)	14	6			1	20	100%			Presence of Liver cirrhosis
		Yes	4 μmol Fe/kg (L)	25	11	5	5		46	78.3%	p=0.412	L VS M p=0.936	F= 9.31
			8 μmol Fe/kg (M)	18	11	11	2		42	69.0%		L VS H p=0.968	p= 0.003 **
			16 μmol Fe/kg (H)	15	16	5	5		41	75.6%			Interaction F= 0.65 p= 0.521

1): Pre;LSD rank test
2): Post; Dunnnett lower

*: p<0.05, **: p<0.01

各々 37.5±30.6%および 50.9±16.9%, 16 μmol Fe/kg 群で各々 44.4±34.7% および 56.6±19.8%であった。肝硬変「無」群は 4 μmol Fe/kg 群で 30.7±30.8% [PD-SE] および 39.1±35.2% [T₂-SE], 8 μmol Fe/kg 群で各々 53.4±17.0% および 64.4±20.1%, 16 μmol Fe/kg 群で各々 59.1±29.3% および 62.1±35.6%を示

し、肝硬変「有」群より相対的低下率は大きい傾向があった (Fig. 2)。

4) 造影による診断能の向上性 (Table 7-1, 2)

読影判定委員会の存在診断, 拡がり診断, 質的診断および総合評価では, 各用量群間で有意差を認めなかった (Dunnnett 検定)。総合評価の有効率 (Γ₂₊: 造影により診断能は向上し

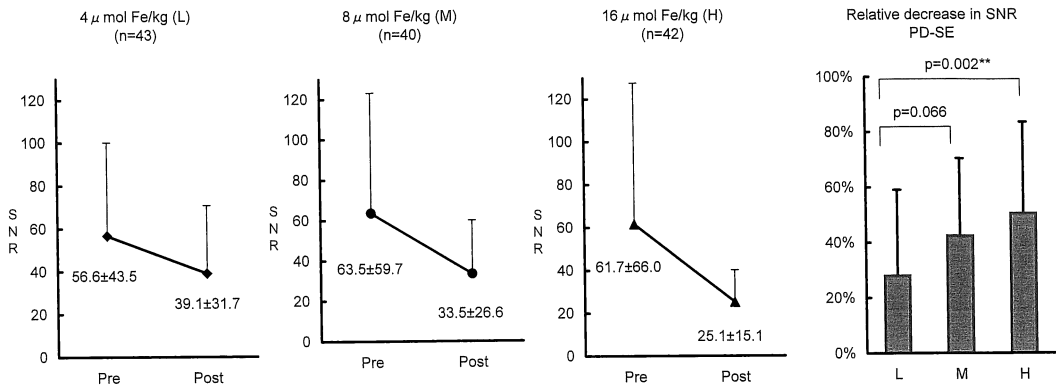


Fig. 1-a. Signal to noise ratio of liver parenchyma (PD-SE)

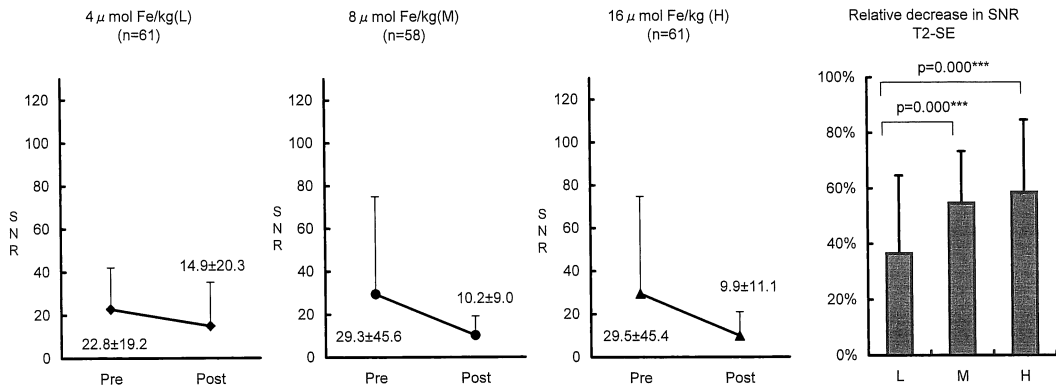


Fig. 1-b. Signal to noise ratio of liver parenchyma (T2-SE)

た」以上の%)は4 μmol Fe/kg 群 74.2% (46/62 例), 8 μmol Fe/kg 群 79.3% (46/58 例), 16 μmol Fe/kg 群 83.9% (52/62 例)であった (Table 7-1)。

試験担当医師の判定では、拡がり診断、質的診断、および総合評価において4 μmol Fe/kg 群が16 μmol Fe/kg 群より有意に劣っていた (Dunnnett 検定)。総合評価の有効率は、それぞれ75.8% (47/62 例), 79.3% (46/58 例), 88.7% (55/62 例)であった (Table 7-2)。

3. 安全性

1) バイタルサイン

血圧および脈拍数に本剤投与による影響は認

められなかった。

2) 臨床検査

臨床検査値において、本剤投与により3用量群すべてにおいて10%以上の症例で薬剤投与に起因する異常変動を示した項目は、血清鉄 (4 μmol Fe/kg 群 18.3%, 8 μmol Fe/kg 群 32.8%, 16 μmol Fe/kg 群 57.4%), UIBC (各10.3%, 23.7%, 32.8%), フェリチン (各15.8%, 28.8%, 57.6%), 凝固因子 XI (各15.8%, 22.4%, 39.7%)であった。血清鉄、フェリチンでは16 μmol Fe/kg 群が4 μmol Fe/kg 群および8 μmol Fe/kg 群より有意に発現率が高く、UIBC、凝固因子 XIでは16 μmol

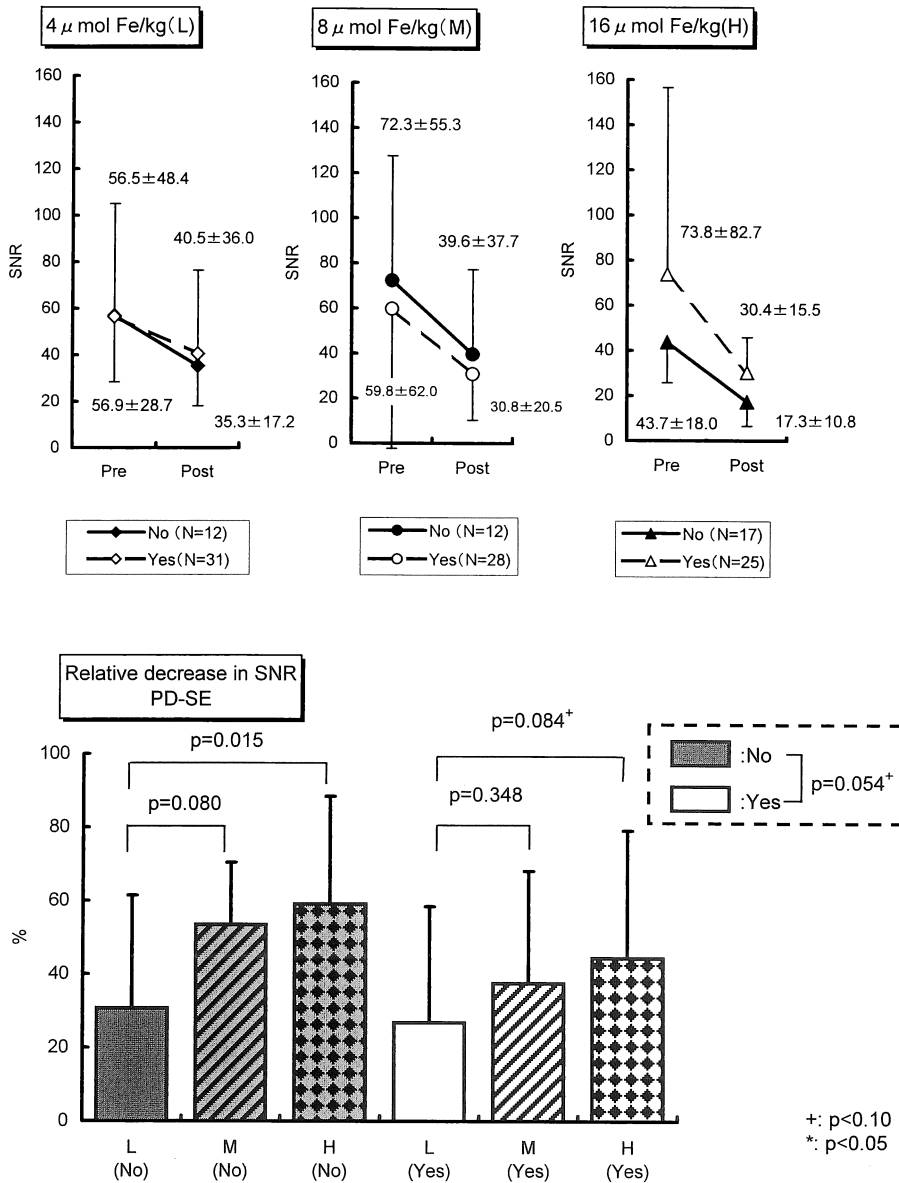


Fig. 2-a. Subgroup analysis signal to noise ratio of liver parenchyma (PD-SE) : presence or absence of liver cirrhosis

Fe/kg 群が 4 μmol Fe/kg 群より有意に発現率が高かった. その他の項目では, APTT および LDH が 16 μmol Fe/kg 群で各々 11.9%, および 12.9%を示した以外は, 異常変動の発現率は 10%以下であった.

臨床検査の実測値では, 本剤が鉄剤であるため血清鉄, UIBC, フェリチンに変動を認めた (Fig. 3). 血清鉄は用量依存的に投与後 4~6 時間に一過性的上昇を認め, 16 μmol Fe/kg 群は 4 μmol Fe/kg 群および 8 μmol Fe/kg 群に

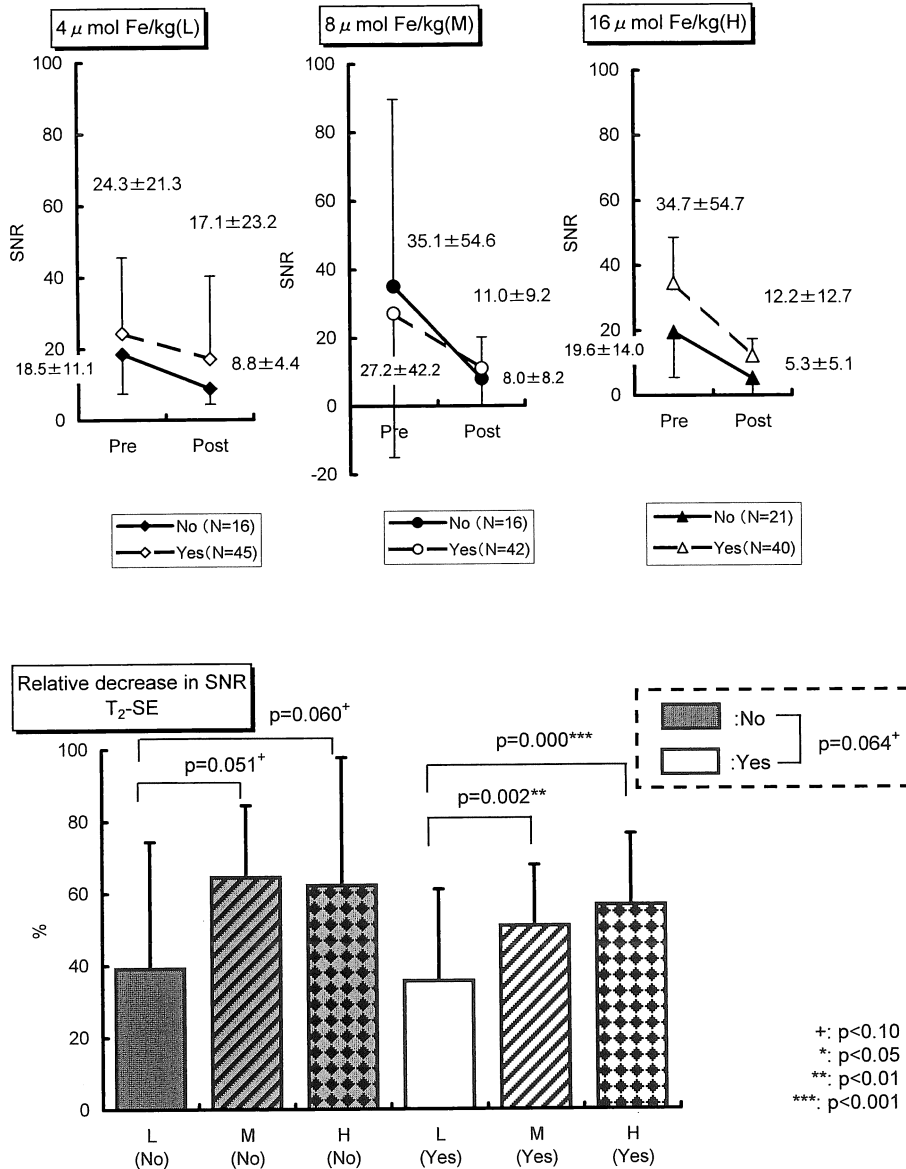


Fig. 2-b. Subgroup analysis signal to noise ratio of liver parenchyma (T₂-SE) : presence or absence of liver cirrhosis

比べ有意な上昇を認めた (LSD 比較). UIBC は血清鉄とは逆に投与後一過性の減少を認めた. フェリチンは, 投与後 48~96 時間に軽度上昇を認めたが, TIBC およびトランスフェリンは本剤投与による影響は受けなかった.

また, 前相試験から認められていた凝固因子 XI の投与後一過性の活性低下は本試験でも認められた. 4 μmol Fe/kg 群および 8 μmol Fe/kg 群では約 10% の活性低下を示したのに対し, 16 μmol Fe/kg 群は 19.3% と活性低下が大き

Table 7-1. Evaluated Items in Improvement by Enhancement of Diagnosis (Blinded Readers)

	Dose	3+	2+	+	±	-	×	No. of patients	Dunnnett test	Grade 2+ or better(%) Confidence interval
Visualization of lesion(s)	L	/	21	15	22	4		62	L vs. M p=0.754	58.1% 44.8 ~ 70.5
	M	/	17	18	18	5		58		60.3% 46.6 ~ 73.0
	H	/	22	22	15	3		62	L vs. H p=0.274	71.0% 58.1 ~ 81.8
Delineation of lesion(s)	L		23	13	14	8	4	62	L vs. M p=0.870	58.1% 44.8 ~ 70.5
	M		17	17	11	7	6	58		58.6% 44.9 ~ 71.4
	H		27	17	6	7	4	1	61	L vs. H p=0.226
Characterization of lesion(s)	L		18	31	11	2		62	L vs. M p=0.250	79.0% 66.8 ~ 88.3
	M		21	28	8	1		58		84.5% 72.6 ~ 92.7
	H		17	35	6	3		1	61	L vs. H p=0.544
Overall	L		24	22	14	2		62	L vs. M p=0.617	74.2% 61.5 ~ 84.5
	M		21	25	11	1		58		79.3% 66.6 ~ 88.8
	H		27	25	7	3		62	L vs. H p=0.281	83.9% 72.3 ~ 92.0

Table 7-2. Evaluated Items in Improvement by Enhancement of Diagnosis (Investigators)

	Dose	3+	2+	+	±	-	×	No. of patients	Dunnnett test	Grade 2+ or better(%) Confidence interval
Visualization of lesion(s)	L	/	34	21	4	3		62	L vs. M p=0.870	88.7% 78.1 ~ 95.3
	M	/	30	16	10	2		58		79.3% 66.6 ~ 88.8
	H	/	46	7	7	2		62	L vs. H p=0.079	85.5% 74.2 ~ 93.1
Delineation of lesion(s)	L		17	28	11	3	3	62	L vs. M p=0.547	72.6% 59.8 ~ 83.1
	M		23	14	10	10	1	58		63.8% 50.1 ~ 76.0
	H		31	20	4	6	1	62	L vs. H p=0.029*	82.3% 70.5 ~ 90.8
Characterization of lesion(s)	L		8	35	15	4		62	L vs. M p=0.137	69.4% 56.3 ~ 80.4
	M		16	27	9	6		58		74.1% 61.0 ~ 84.7
	H		20	33	7	2		62	L vs. H p=0.005**	85.5% 74.2 ~ 93.1
Overall	L		20	27	13	2		62	L vs. M p=0.301	75.8% 63.3 ~ 85.8
	M		23	23	12			58		79.3% 66.6 ~ 88.8
	H		33	22	6	1		62	L vs. H p=0.010*	88.7% 78.1 ~ 95.3

*: p<0.05, **: p<0.01

く、回復も遅延した。APTTでは臨床的に問題となる変動はなかった。

その他の項目については、わずかな変動を認

めるものもあったが、臨床的に問題となる変動は認めなかった。

3) 随伴症状

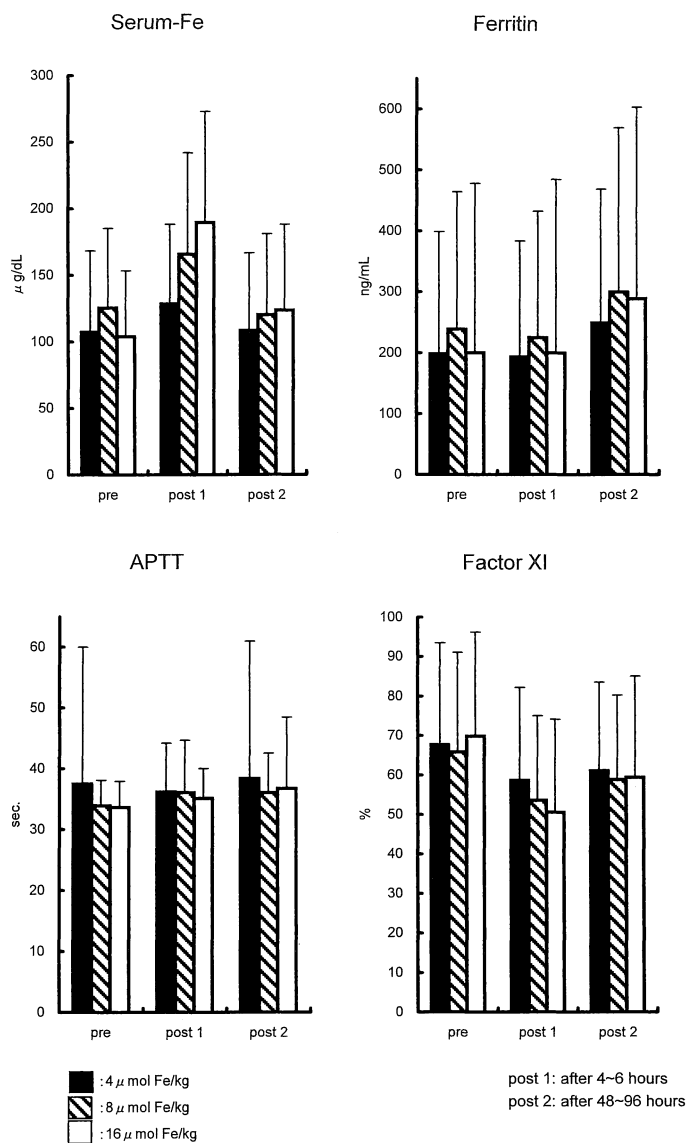


Fig. 3. Clinical laboratory tests

随伴症状は本剤が投与された188例中6例で認められ、そのうち副作用は8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群の1例であった。胃癌からの転移性肝癌の症例で、投与直後より1分間の軽度胸部熱感を認めたが特に処置なしに自然消失した。

4) 概括安全度

186例中副作用を認めた8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群の1例のみ「2. ほぼ安全である」と判定した以外は「1. 安全である」と評価され、安全性に問題はなかった。

4. 有用性

有用率（「2. 有用」以上の%）は4 $\mu\text{mol Fe/}$

kg 群 75.8% (47/62 例), 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 77.4% (48/62 例), 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 87.1% (54/62 例) であった. Dunnett 検定では, 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群と 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群間に有意差を認め ($p=0.015$), 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群は 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群に比べ劣っていた.

以下, 各投与量での症例を呈示する (Figs. 4~6).

【症例 1】 F.M. 56 歳男性 肝細胞癌 (Fig. 4)
肝硬変合併 (Child B)
SH U 555 A 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与例

超音波検査, X 線 CT で S5, 6 に肝細胞癌を認めた症例に MRI 検査を施行した. SH U 555 A 投与前の撮像では, T₂-SE (TR/TE=2800/80), PD-SE (2800/20) および T₁-SE (500/15) とともに病巣を指摘できない. 投与後の撮像では病巣がわずかに認識可能であるが, 肝実質の信号低下が全般的に不十分で, 肝と病巣のコントラストもわずかであった.

【症例 2】 S.Y. 62 歳男性 肝細胞癌 (Fig. 5)
肝硬変合併 (Child A)
SH U 555 A 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与例

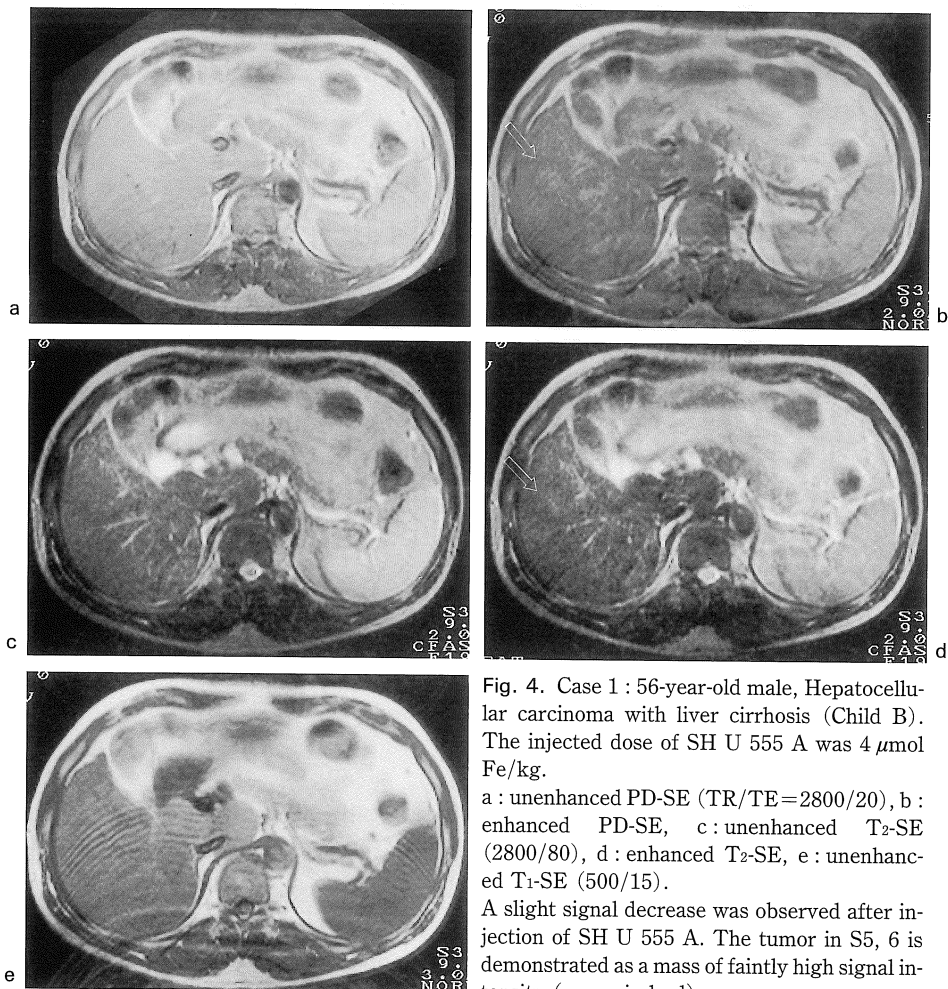


Fig. 4. Case 1: 56-year-old male, Hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis (Child B). The injected dose of SH U 555 A was 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$.
a : unenhanced PD-SE (TR/TE=2800/20), b : enhanced PD-SE, c : unenhanced T₂-SE (2800/80), d : enhanced T₂-SE, e : unenhanced T₁-SE (500/15).
A slight signal decrease was observed after injection of SH U 555 A. The tumor in S5, 6 is demonstrated as a mass of faintly high signal intensity (arrow in b, d).

超音波検査, X線CTでS4, 8に肝細胞癌を認めた症例にMRI検査を施行した. SH U 555 A 投与前の撮像では, T₂-SE (TR/TE=2264/90)で腫瘍内に壊死を認め, その部分のみ高信号を呈しているが病巣全体と肝臓のコントラストは軽度である. PD-SE (2264/25) および T₁-SE (132/25) ではコントラストは不明瞭である. 投与後の撮像では, T₂-SE, PD-SEとも肝実質の信号低下が極めて良好で, 肝実質に比べ明らかに高信号を呈する腫瘍が描出された.

【症例3】S.S. 77歳男性 肝細胞癌 (Fig. 6)
肝硬変合併 (Child B)

SH U 555 A 16 μ mol Fe/kg 投与例
X線CT, 血管造影でS7に肝細胞癌を認めた症例にMRI検査を施行した. SH U 555 A 投与前の撮像では, T₂-FSE (TR/TE=3500/99)でわずかな肝と病巣のコントラストを認めるが, T₁-SE (510/14)では病巣を認めない. 投与後の撮像では極めて良好な肝実質の信号低下を認め, 明瞭なコントラストを示した.

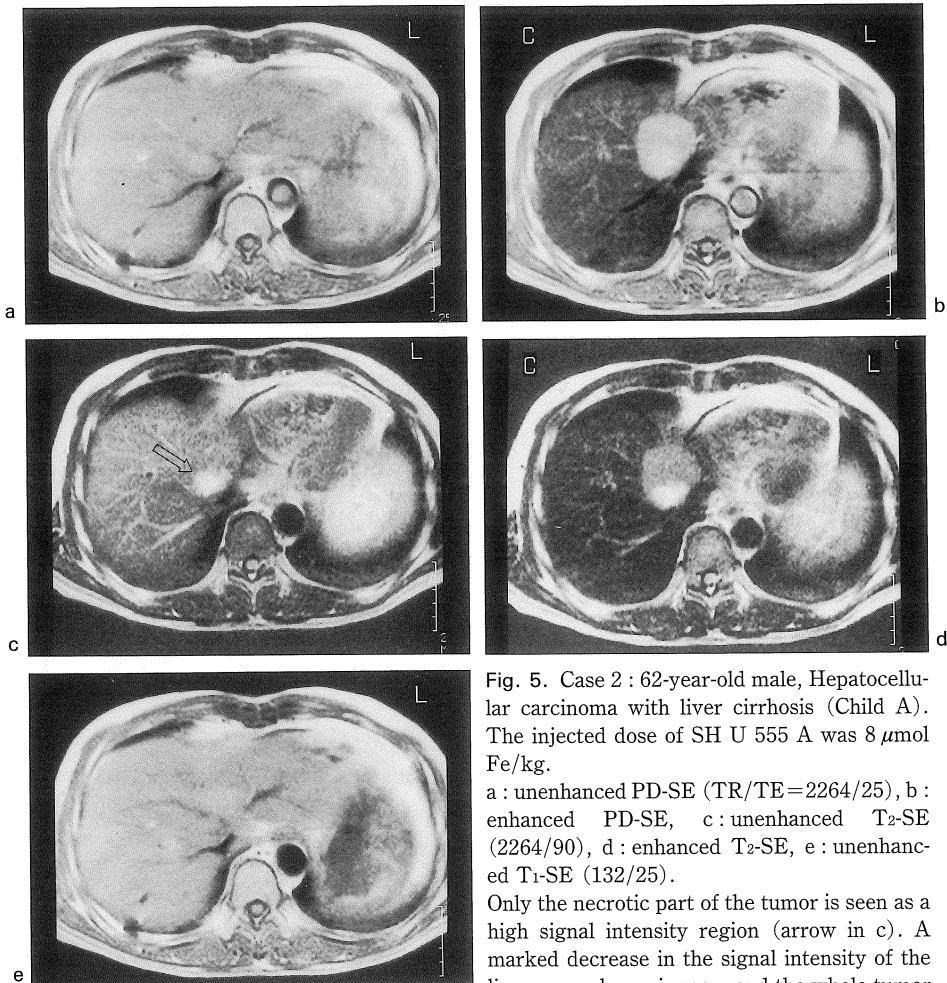


Fig. 5. Case 2 : 62-year-old male, Hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis (Child A). The injected dose of SH U 555 A was 8 μ mol Fe/kg.

a : unenhanced PD-SE (TR/TE=2264/25), b : enhanced PD-SE, c : unenhanced T₂-SE (2264/90), d : enhanced T₂-SE, e : unenhanced T₁-SE (132/25).

Only the necrotic part of the tumor is seen as a high signal intensity region (arrow in c). A marked decrease in the signal intensity of the liver parenchyma is seen, and the whole tumor is clearly demonstrated as a mass of high signal intensity (b, d).

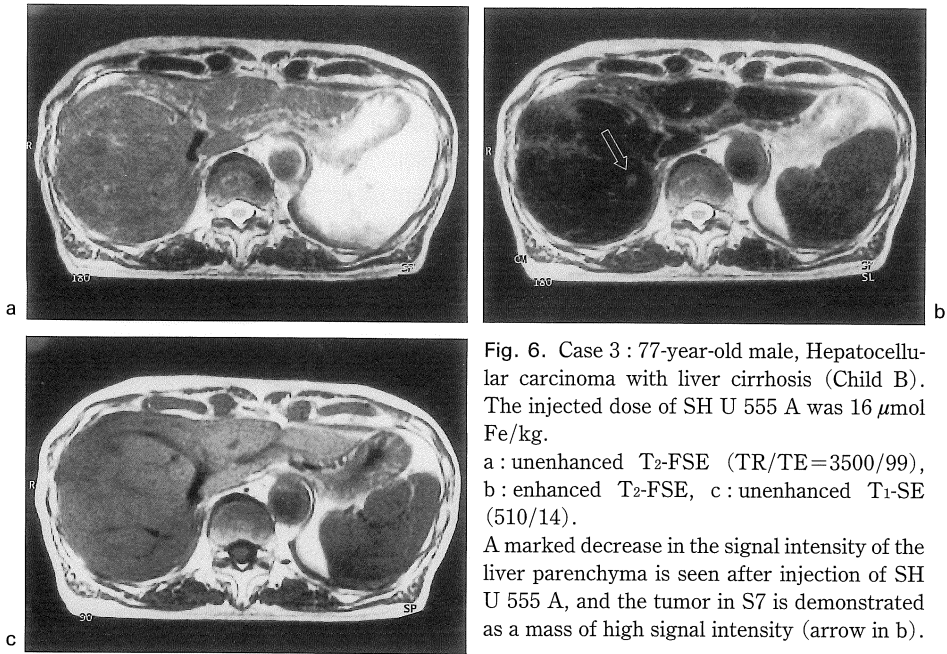


Fig. 6. Case 3 : 77-year-old male, Hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis (Child B). The injected dose of SH U 555 A was 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$.

a : unenhanced T₂-FSE (TR/TE=3500/99), b : enhanced T₂-FSE, c : unenhanced T₁-SE (510/14).

A marked decrease in the signal intensity of the liver parenchyma is seen after injection of SH U 555 A, and the tumor in S7 is demonstrated as a mass of high signal intensity (arrow in b).

考 察

本邦で行われた臨床前期第Ⅱ相試験において、SH U 555 A は肝細胞癌症例に対し投与後 10 分から撮像可能であることが示された⁴⁾。この結果を踏まえ、今回我々は肝腫瘍（肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌）の患者を対象として投与後 10～20 分の撮像における SH U 555 A の至適投与量を検討した。

有効性の評価項目のうち用量相関を認めたものは、肝実質の信号低下度および肝の SNR であった。T₂-SE における肝実質の信号低下度の有効率において、4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群は 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群、16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群より有意に劣っていた。また信号低下が全般的に不十分な症例（「判定基準 4」）も 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群、16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群では各 1 例であったのに対し 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群では 5 例認められた。本試験では、T₂-FSE を撮像した症例は全体の約 1/3 であったが、現在の MRI 装置では標準で使用可能で

ある T₂-FSE の使用頻度は今後も高くなると予測される。SPIO の T₂ 短縮効果は T₂-FSE において T₂-SE に比して減弱するため⁷⁾、4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ は、今後の T₂-FSE の使用頻度をかんがみれば不十分と思われる。

本剤は非腫瘍部の肝実質に存在する RES に取り込まれて肝実質の信号低下を示すため、本剤の有効性は RES の機能（肝の Kupffer 細胞の数、機能や門脈血流量）に影響される。肝硬変では一般に RES の機能が低下することが知られている⁸⁾。したがって肝硬変から移行する大部分の肝細胞癌例では正常な肝臓に発生する転移性肝腫瘍などと比較して本剤の効果が減弱すると考えられ、海外での AMI-25 の臨床治験でも報告されている⁹⁾。本試験において、肝硬変の有無による造影効果を比較したところ、肝実質の信号低下度、コントラストの有効性は肝硬変「無」群で有意に高く、肝硬変における RES の本剤取り込み低下が示唆された。また、肝硬変「有」群の T₂-SE における肝実質の信

号低下度の有効率は、4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群で 78.3% (36/46 例) なのに対し 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 95.2% (40/42 例), 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 95.1% (39/41 例) と有意に高かった。肝硬変を合併した肝細胞癌症例は今後、我が国における本剤の対象のうち多数を占めると予想され、肝実質の信号低下度に不良例の多い 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群は不適であり、本剤の有効用量は 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 以上であると考えられる。

ヨーロッパで実施された臨床第 II 相試験の結果では、投与後 10 分のコントラストの向上において 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群と 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群間、および 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群と 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群間に有意差を認めなかったが、4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群は 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群より有意に劣っていた⁶⁾。ヨーロッパの臨床第 II 相試験では対象の約 70% を転移性肝癌症例が占めていた。したがって肝硬変もなく正常に近い RES 機能を有する集団であり、低用量での有効性が期待されたが、4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群はやはり劣り 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ が適切であるという結果であった。

副作用は、本剤が投与された 188 例のうち 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群の 1 例 (0.53%) に胸部熱感を認めた。点滴静脈内投与によって実施された ferumoxides の臨床第 II 相試験での副作用発現率が 5.8% (104 例中 6 例) であったのに比較して¹⁰⁾、one shot で投与した本剤の副作用発現率は 0.53% と低く、本剤の安全性が高いと考えられた。臨床検査においては、凝固因子 XI の一過性の活性低下が用量依存的に認められた。本剤の臨床第 I 相試験では 20, 40 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群において凝固因子 XI の低下に起因すると考えられた APTT の延長が認められたが、本試験では臨床的に問題となる APTT の延長はなく、16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群でも平均 3.1 秒の延長にとどまった。また血清鉄および UIBC に本剤による一過性の変動が認められているが、臨床的に問題となる変動ではなかった。本剤のような SPIO 製剤は、RES に取り込まれた後分解され、通常の鉄代謝に組み込ま

れる¹¹⁾。ただし本試験の結果、鉄関連項目の変動、凝固因子 XI の低下、およびこれらの回復を考慮すると 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の投与は不要と考えられる。ドイツにおける第 II 相試験でも 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の投与による APTT の延長が認められており、診断能の向上も 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ でピークに達し 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ ではもはや向上しなかった¹²⁾。以上のことから、有効性および安全性を考慮した本剤の臨床至適用量は 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ であると結論される。

結 語

1. One shot で投与可能な SPIO である SH U 555 A の肝腫瘍における臨床至適用量を検討した結果、肝実質の信号低下度の有効率は、T₂-SE で 4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 83.9% (52/62 例), 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 96.6% (56/58% 例), 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 95.2% (59/62 例) であり、4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群が 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群、16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群より有意に劣っていた。造影による診断能の向上性 (総合評価) の有効率は、4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 74.2% (46/62 例), 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 79.3% (46/58 例), 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群 83.9% (52/62 例) であり、統計学的に有意差はなかったものの用量依存性の変化が認められた。
2. 副作用は、188 例中 1 例に胸部熱感を認めたが、軽度で治療を必要とするものではなかった。臨床検査では、血清鉄の一過性上昇、UIBC の一過性減少、フェリチンの軽度上昇および凝固因子 XI の一過性低下が認められたが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった。
3. SH U 555 A の肝腫瘍における造影効果が優れていること、および安全性が高いことが確認された。有効性および安全性の面より臨床至適用量は 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ と考えられた。

文 献

- 1) Tsang YM, Stark DD, Chen MC : Hepatic micrometastasis in the rat : ferrite-enhanced MR imaging. *Radiology* 1988 ; 167 : 21-24
- 2) Lawaczek R, Bauer H, Frenzel T, et al. : Magnetic iron oxide particles coated with carboxy-dextran for parenteral administration and liver contrasting (Pre-clinical profile of SH U 555 A). *Acta Radiol* 1997 ; 38 : 584-597
- 3) 谷本伸弘, 平松京一, 入野忠芳, 北村康治, 久保田 稔, 東 照正 : 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* 1998 ; 14(13) : 2337-2353
- 4) 谷本伸弘, 平松京一, 大友 邦, 村上卓道, 中村仁信 : 肝細胞癌における超常磁性酸化鉄 SH U 555 A の経時的造影効果の検討—臨床前期第 II 相試験一. *日磁医誌* 1988 ; 18 : 418-430
- 5) 吉川宏起, 佐々木康人, 小川暢也, 佐久間貞行 : MR imaging 用造影剤 AMI-25 (Superparamagnetic iron oxide) の肝腫瘍性疾患に対する有効性, 安全性および臨床の有用性の検討—多施設による第 III 相比較臨床試験一. *日医放会誌* 1994 ; 54 : 137-153
- 6) Shamsi K, Balzer T, Saini S, Ros PR, Nelson RC, Carter EC, Tollerfield S, Niendorf HP : Superparamagnetic iron oxide particles (SH U 555 A) : evaluation of efficacy in three doses for hepatic MR imaging. *Radiology* 1998 ; 206 : 365-371
- 7) 谷本伸弘, 佐藤良則, 樋口順也, 井筒 陸, 湯浅祐二, 平松京一 : 超常磁性酸化鉄の T₂ 短縮効果 : Fast SE 法と SE 法の比較. *日磁医誌* 1995 ; 15 : 8-12
- 8) Denardo SJ, Bell GB, Denardo GL, et al. : Diagnosis of cirrhosis and hepatitis by quantitative hepatic and other reticuloendothelial clearance rates. *J Nucl Med* 1976 ; 17 : 449-459
- 9) Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, Guerra J, Garza J, Fretz CJ, Todd LE, Ferrucci JT : Hepatic cirrhosis and hepatitis : MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology* 1990 ; 174 : 797-801
- 10) 湯浅祐二, 佐久間貞行, 小川暢也, 他 : 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用性, 安全性および臨床の有用性の検討一. *日磁医誌* 1992 ; 12 : 193-207
- 11) Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, Bacon BR, Compton CC, White DL, Jacobs P, Lewis J : Superparamagnetic iron oxide : pharmacokinetics and toxicity. *AJR* 1989 ; 152 : 167-173
- 12) Kopp AF, Laniado M, Dammann F, Stern W, Grönwäller E, Balzer T, Schimpfky C, Claussen CD : MR imaging of the liver with Resovist : safety, efficacy, and pharmacokinetic properties. *Radiology* 1997 ; 204 : 749-756

A Clinical Dose-finding Study for the Liver-specific MRI Contrast Agent SH U 555 A (Superparamagnetic Iron Oxide)

Akihiro TANIMOTO¹, Kyoichi HIRAMATSU², Shigeyuki NAKANO³

¹*Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582*

²*Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine (Chief Investigator)*

³*Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita Medical University (Controller)*

One hundred eighty eight patients (age : 33 to 82 y/o) were enrolled in a multi-center dose-finding study for SH U 555 A, a superparamagnetic iron oxide (SPIO) coated with carboxydextran. One hundred eighty two of 188 cases had liver tumors (hepatocellular carcinomas, metastasis or cholangiocellular carcinomas) and could be evaluated for efficacy. T₂-weighted spin echo (T₂-SE) and proton-density weighted spin echo (PD-SE) images were acquired before and 10–20 minutes after injection of either 4, 8 or 16 μmol Fe/kg of SH U 555 A.

The decrease in signal intensity of the liver parenchyma was judged by means of both quantitative signal-to-noise ratio (SNR) measurements (36%, 55% and 58%, respectively on T₂-SE images) and qualitative evaluation by blinded readers (efficacy was sufficient in 83.9%, 96.6% and 95.2% of cases, respectively). The decrease in liver SNR was significantly lower after injection of 4 μmol Fe/kg, compared to the other groups. For the 8 μmol Fe/kg group, lesions were better visualized in 60.3% and better delineated in 58.6% of cases, while lesion characterization was improved in 84.5%, resulting in an overall diagnostic improvement in 79.3% of the cases. Blinded readers judged the decrease in signal intensity as sufficient in significantly fewer cirrhotic patients, compared with non-cirrhotics, and this difference was most pronounced after injection of 4 μmol Fe/kg (78.3% vs. 100%).

No drug-related change in vital signs was noted. Only one adverse reaction of mild heat sensation in the chest was observed after 8 μmol Fe/kg, which resolved without treatment. Blood chemistry before, 4–6 hours as well as 48–96 hours after injection showed a transient increase in serum iron, a transient decrease of unsaturated iron-binding capacity and a slight increase in ferritin. Coagulation factor XI decreased 4–6 hours by approximately 10% after injection of 4 and 8 μmol Fe/kg, respectively, and by 19.3% after 16 μmol Fe/kg. However, APTT values remained unaffected. From these results, 8 μmol Fe/kg was judged to be the optimal dose of SH U 555 A for liver MR imaging.