

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—

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

MRI (磁気共鳴画像) が肝腫瘍性病変の画像診断法として使用されるようになって久しい。肝腫瘍と正常肝組織の間のコントラストを向上させるため、従来ガドリニウムのキレート製剤である常磁性細胞外液性造影剤が汎用されてきた。常磁性細胞外液性造影剤は、hypervascular な腫瘍の診断には有用であるが¹⁾, hypovascular な腫瘍や小病変ではコントラストが不十分となりやすく腫瘍の検出に問題があった²⁾。近年、細胞外液性造影剤の弱点を補うべく、肝に特異性を持つ MRI 用造影剤の研究開発がされてきている^{3)~5)}。

SH U 555 A は、ドイツ・シェーリング社により開発された肝特異性 MRI 用造影剤であり、超常磁性酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide : SPIO) の結晶がカルボキシデキストランで被覆され形成されたコロイド粒子である⁶⁾。コロイド粒子の直径は約 55 nm で、大きなタンパク質の分子と同程度であり、カルボキシデキストランにより与えられる親水性によりコロイド粒子の水への溶解性を高め、また陰電荷により粒子が凝集するのを防止し安定なコロイド

状態を維持している。静脈内投与後、SH U 555 A は生体内細網内皮系 (reticuloendothelial system : RES) のうち、主に肝臓と脾臓に取り込まれる。SPIO は強力な局所磁場攪乱効果 (susceptibility effect) により、特に T₂ (T₂*) 強調画像において信号強度の低下をもたらす。これに対し肝腫瘍では正常な RES 細胞が欠如しているか減少しているために、周辺健全組織に比べて SH U 555 A の取り込みが少ない。したがって健全肝組織の信号強度は低下するが、肝腫瘍は信号低下を示さないため、肝腫瘍と周辺組織のコントラストが向上する。

SH U 555 A は、既に本邦で施行した第Ⅰ相臨床試験において、優れた安全性、薬物動態、および造影効果が確認されている⁷⁾。また、第Ⅱ相前期臨床試験では、第Ⅰ相臨床試験で十分な造影効果を示した 10 μmol Fe/kg の投与量での肝細胞癌症例における至適撮影時間が検討されている⁸⁾。第Ⅱ相後期臨床試験では、4, 8, 16 μmol Fe/kg を肝腫瘍を有する症例に用いた結果、肝実質の信号低下が用量に依存することが認められている⁹⁾。

今回 SH U 555 A の第Ⅲ相臨床試験として、肝腫瘍 (肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌)

キーワード contrast medium, hepatocellular carcinoma, liver metastasis, SH U 555 A, SPIO

が疑われる症例における有効性および安全性を検討したので結果を報告する。

対象および試験方法

1. 対象

本試験は1996年8月より1997年3月までの間に、全国16施設にてGCPを遵守の上で多施設共同試験として実施された。目標症例数は120例で、Table 1に試験実施施設と各施設の試験担当医師を示した。

対象は超音波やX線CTなどの検査で肝腫瘍（肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌）が疑われ、MRI検査を必要とする患者とした。年齢は原則として20～85歳としたが、性別は不問とした。また、以下の患者は本試験の対象から除外することとした。(1)一般状態の極度に悪い患者、(2)重篤な心疾患のある患者、(3)重篤な腎障害のある患者、(4)急性肝炎、肝膿瘍、重症の感染症の患者、(5)ヘモクロマトーシス、ヘモジデローシスの患者、(6)鉄剤（注射剤）による治療を行っている患者、又はその予定がある患

Table 1. List of Institutions and Investigators

Institution	Investigator
Tohoku University	Shogo Yamada Tadashi Ishibashi
Jikei University Kashiwa Hospital	Junta Harada Norio Nakata
Keio University	Kyoichi Hiramatsu ^{*1} Akihiro Tanimoto ^{*2}
Showa University	Hirotsugu Munechika Takehiko Gokan ^{*2}
St. Marianna University	Toru Ishikawa Osamu Miyazaki Taro Takahara
Kanto Rosai Hospital	Hideo Yoshida ^{*2} Madoka Tateno
Hamamatsu University	Masao Kaneko Yasuo Takehara
Kanazawa University	Tsutomu Takashima Masumi Kadoya ^{*2}
Fukui Medical School	Yasushi Ishii Yasutaka Kawamura ^{*2}
Osaka City University	Ryusaku Yamada Toshiko Kobashi Masao Hamuro
Osaka Medical College	Isamu Narabayashi Tadafumi Shimizu Kazuhiro Yamamoto
Kagawa Medical University	Masatada Tanabe Motoomi Ohkawa Yasutane Mori Satoru Nakano
Kyushu University	Koji Masuda Hiroshi Honda ^{*2}
Oita Medical University	Hiromu Mori Hajime Takaki
Kurume University	Naofumi Hayabuchi Hiroshi Nishimura
Tottori University	Yoshio Ohta Yuji Suto

*1: Chief Investigator

*2: Member of the Blinded Reading Committee

1998年9月11日受理 1998年10月12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

者, (7)消化管出血などが現在あり, 血液凝固時間延長により増悪する可能性のある患者, (8)鉄剤又はデキストラン製剤に対し, 過敏症の既往歴のある患者, (9)妊娠又は妊娠している可能性のある患者, および授乳中の患者, (10)MRI禁忌(ペースメーカー装着, 外科用クリップ使用など)の患者, (11)SH U 555 A を一度投与した患者, (12)その他, 試験担当医が本試験の対象として不適当と判断した患者. また以下の患者も本試験における臨床所見・臨床検査値に影響を及ぼす恐れがあるため対象としないこととした. (13)試験期間中に手術, 内視鏡下食道静脈瘤治療, 放射線療法, 経カテーテル肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization: TAE)・動注療法(transcatheter arterial infusion: TAI), エタノール注入療法など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値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を対象とした), (14)SH U 555 A 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1~4日の臨床検査採血まで)に生検を行う患者, および造影剤検査(X線, MRI検査など)を行う患者.

患者の同意は, 担当医が試験内容および同意後も随時同意を撤回できることを十分説明した上で, 患者本人の自由意志により文書で得ることとした.

2. 投与方法

1) 試験薬剤

SH U 555 A (ferucarbotran) は, SPIO 結晶をカルボキシデキストランで被覆した粒子の安定なコロイド溶液で, 色調は暗褐色から赤褐色である. 物理化学的性質は, 濃度が 0.5 mol Fe/l, コロイドの粒子径が約 55 nm (光子相関分光法), 結晶コアの粒子径が 4.2 nm (電顕法), 浸透圧が 319 mOsmol/kg (37°C), 粘度が 1.03 cP (37°C) であり, T_2 緩和度は $168 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ (0.47 T) である⁶⁾.

2) 投与量および投与方法

4, 8, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の 3 種の投与量を用いた SH U 555 A の第 II 相後期臨床試験では, 本剤の至適投与量が 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ (0.016 ml/kg) であることが示された⁹⁾. 本試験では投与量が 8~12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の範囲内となるように, 体重範囲ごとに投与薬液量を 0.7 ml (30 kg \leq 体重 < 45 kg), 1.1 ml (45 kg \leq 体重 < 70 kg), および 1.4 ml (70 kg \leq 体重) の 3 段階に設定した. 注入速度については特に制限を設けず, インラインフィルターを通して静脈内投与することとした.

3. MRI 撮像条件

撮像プロトコールとして, SH U 555 A 投与前にプロトンおよび T_2 強調 spin echo (PD- T_2 -SE), T_1 強調 SE (T_1 -SE), T_2^* 強調 gradient echo (T_2^* -GRE) を, 投与後 10 分以内に T_2^* -GRE を, 投与後 10~60 分に PD- T_2 -SE を必須として行った. T_2 強調 fast SE (T_2 -FSE) を使用した場合は, PD-SE を省略しても差し支えないこととした. 投与前後では撮像条件, スキャン方向, スキャン断面を同一とした. SE あるいは FSE 法では全肝の撮像を, また T_2^* -GRE では主病巣の撮像を原則として行った.

4. SH U 555 A の有効性・安全性・有用性の評価法と判定基準

1) 担当医による有効性(造影効果)の評価項目

① 造影による診断能の向上性

本試験薬投与前の画像と投与後の画像を比較し, 病変の大きさ, 位置, 辺縁の鮮明さなどから, 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, 総合評価について下記の判定基準に従って評価した. また, 評価の内容についても選択あるいは記述した.

i) 存在診断

造影により新たな病変の検出ができたかどうか, 存在の有無が明瞭になったかどうかなどについて, 下記基準に従い判定した.

[存在診断の判定基準]

- 3+：新たな病変が検出できた
- 2+：病変の存在の有無が明瞭になった
- +：病変の存在の有無がやや明瞭になった
- ±：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

ii) 拡がり診断

造影による病変の拡がり、形態、位置などの診断能の向上性について、下記基準に従い判定した。

[拡がり診断の判定基準]

- 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

iii) 質的診断

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

[質的診断の判定基準]

- 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

iv) 総合評価

存在診断、拡がり診断、質的診断の判定を総合的に評価し、造影による診断能の向上性を下記基準に従い判定した。

[総合評価の判定基準]

- 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

② 肝実質の信号低下度

SH U 555 A 投与後の PD-SE および T₂-SE (T₂-FSE) 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。

[肝実質の信号低下度の判定基準]

- 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

③ 臨床的意義

SH U 555 A 投与による診断能の向上性の結果から、患者の治療方針などにおいて臨床的意義が認められた場合は、下記評価内容から該当項目を選択し、コメントを記入した。

[臨床的意義の評価内容]

- 1：治療方針を決定できる診断情報が得られた
- 2：治療方針の変更となる診断情報が得られた
- 3：治療方針の妥当性が確認できる診断情報が得られた
- 4：その他
- 5：判定不能

2) 読影判定委員会による造影効果の評価

担当医が評価に使用した主病巣および新たな病巣を含む全スライスの投与前後（同一条件、方向、断面）の PD-SE、T₂-SE、T₂*-GRE および T₁-SE 画像のフィルムが読影判定委員会に、

1 症例分ずつまとめて提出された。これらのフィルムは患者名、施設名などを盲検化した後、各々の読影判定委員が自施設のフィルムを判定しないようにコントローラーが無作為割付を行った。6名からなる読影判定委員会は、2名ずつの合議制で試験担当医から提出されたフィルムの造影による診断能の向上性、肝実質の信号低下度を担当医と同一の評価基準に基づき判定した。なお、投与後10分までの間に主病巣について撮影したT₂*-GREの画像は、読影判定委員会に提出したが、肝実質の信号低下の判定は行わなかった。また、質的診断評価の参考とするため、読影判定会時に担当医の検査前診断名および本検査診断名を提示することとした。フィルム割付のコードは読影判定会終了後に開票を行った。

担当医と読影判定委員会による評価判定に2段階以上の乖離、若しくは造影による診断能の向上性において「±」、「-」、「×」の評価判定に相違が認められた場合は、担当医にフィードバックして担当医の評価を再確認することとした。

3) 安全性の評価項目

① 自他覚症状

SH U 555 A 投与中から投与後4日までに新たに認められた(あるいは増悪した)自他覚症状について、試験薬との関連性を次の判定基準に従って判定した。

[関連性の判定基準]

- 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

試験薬との関連性の判定で「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」の自他覚症状を副作用として取り扱うこととした。副作用の重篤度は「1: 重篤である」、「2: 重篤でない」、程度(重症度)は「1: 軽度(患者が容易に耐えられた)」

「2: 中等度(患者の日常活動が一部制限された)」、「3: 高度(患者の日常活動が強く制限された)」, 転帰は「1: 消失」、「2: 軽快」、「3: 不変」、「4: 悪化」、の基準で判定した。

② 臨床検査

SH U 555 A の投与前(4日以内)、投与後1~4日に採血および採尿を行い、各試験実施施設において以下の項目について測定を行うこととした。

[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(MCV), 白血球分画

[血液生化学検査]: GOT, GPT, γ -GTP, ALP, LDH, 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, フェリチン, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻

[血液凝固系検査]: 活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT), 凝固因子XI

[尿検査]: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン(定性半定量)

検査値の正常・異常は、各施設の基準値範囲に従い判定した。また投与前後の臨床検査値を比較して異常変動の有無を判定し、異常変動があった場合は追跡調査を行った。また、異常変動と試験薬との関連性を①自他覚症状の関連性の判定基準に従って判定した。

③ バイタルサイン(血圧, 脈拍数)

SH U 555 A の投与直前と投与後(MRI検査終了直後)に血圧および脈拍数を測定した。投与前値と比較し、投与後の値に異常変動が認められた場合には、追跡調査を行った。また、異常変動が認められた場合、異常変動と試験薬との関連性を①自他覚症状の関連性の判定基準に従って判定した。

④ 概括安全度

自覚症状（副作用の有無）、臨床検査値とバイタルサインの変動などから、総合的に下記基準に従い判定した。

[概括安全度の判定基準]

- 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（副作用等のために処置を必要とした）
 - 4：安全性に極めて問題あり（不可逆的症状が残った、あるいは患者の生命に危険が及んだもの）
 - 5：判定不能
- 4) 有用性
- 有用性は、有効性および安全性の評価から総合的に下記基準に従い判定した。

- 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

結 果

1. 対 象

SH U 555 A は 16 施設 135 例に投与された。このうち第Ⅱ相後期臨床試験に参加したことが判明した症例が 1 例あり、全評価項目を解析から除外した。また原疾患治療に対しステロイド剤（デカドロン）を使用中の 1 例、癌性疼痛に対しボルタレンを使用中の 2 例、および MS コンチンを使用中の 3 例の合計 6 例は、自覚症状を隠す可能性がある薬剤を併用していることとして自覚症状の解析対象から除外した。臨床検査の解析対象では、測定日の逸脱、試験期間直前の化学療法実施などの理由で 5 例を部分的に不採用とした。

概括安全度と有用性の解析対象では、前述の自覚症状の解析対象から除外した 6 例、化

学療法実施例 1 例、および投与後採血が SH U 555 A 投与当日であった 1 例の合計 8 例を不採用とした。

全項目不採用となった 1 例を除く 134 例の患者背景を Table 2 に、MRI 施行後の診断を Table 3 に示した。

2. 投与方法

SH U 555 A の投与量と注入速度を Table 4 に示した。注入速度は 2.0～60.0 秒の間に分布し、平均 9.3 秒で注入が終了した。

3. MRI 撮像条件

MRI の撮像パラメータ（TR/TE）は実施施設、MRI 装置により PD-SE が 1800～3800/14～30、T₂-SE が 1800～3800/80～103、T₂-FSE が 2000～6666/72～138 の範囲に分布した。また T₂*-GRE のパラメータ（TR/TE/フリップ角）は 33～600/2.7～26/20～45°の範囲に分布した（Table 5）。

4. SH U 555 A の有効性・安全性・有用性

1) 有効性

① 主要評価項目

本試験の有効性の主要評価項目とした、読影判定委員会の「造影による診断能の向上性の総合評価」判定結果を、Table 6 に示した。判定不能「×」の 1 例を除く有効率算出の対象症例 133 例中、造影により診断能が大きく向上した「3+」症例が 43 例、造影により診断能が向上した「2+」症例が 81 例で、両者を併せた有効症例は 124 例であった。「3+」と「2+」を合計した有効率は 93.2%であり、SH U 555 A の診断の有効性が認められた。

② 副次的評価項目

i) 造影による診断能の向上性

副次的評価項目として、読影判定委員会による存在診断、拡がり診断、質的診断の向上性の 3 項目を Table 6 に、担当医による「造影による診断能の向上性の総合評価」判定結果を Table 7 に示した。読影判定委員会による評価は、存在診断の有効率（「2+」以上の率）が 59.0%で、新たな病巣が検出できたこととされた症

Table 2. Patient Background

	Item	N	%
Sex	Male	94	70.1
	Female	40	29.9
Inpatient/Outpatient	Inpatient	125	93.3
	Outpatient	9	6.7
Age	<65	69	51.5
	≥65	65	48.5
	mean±SD	62.4±11.1	
Body Weight	≥35, <45kg	8	6.0
	≥45, <70kg	113	84.3
	≥70kg	13	9.7
	mean±SD	57.5±9.4	
Referral Diagnosis	Hepatocellular carcinoma	112	83.6
	Hepatocellular carcinoma (suspected)	3	2.2
	Liver metastasis	16	11.9
	Liver metastasis (suspected)	1	0.7
	Cholangiocellular carcinoma	2	1.5
Imaging Modalities Employed Before the Trial	X-ray computed tomography (CT)	116	86.6
	Ultrasonography (US)	80	59.7
	Angiography	35	26.1
	MRI	24	17.9
	Others	5	3.7
Concurrent Disease	Liver cirrhosis	93	69.4
	Child Classification A	66	49.3
	Child Classification B	26	19.4
	Child Classification C	1	0.7
	Others	92	68.7
History of Allergy	Yes	8	6.0
	No	126	94.0

Table 3. Diagnosis after MRI
(Total : 134 cases)

	Item	N	%
Diagnosis after MRI	Hepatocellular carcinoma	93	69.4
	Liver metastasis	14	10.4
	Cholangiocellular carcinoma	2	1.5
	Others(FNH,A-P shunt, regenerative nodule, no lesions, etc.)*2	25	18.7
Diameter of Primary Lesion [mm] (129 cases)*1	min.-max.	5.0~190.0	
	mean±SD	38.8±34.1	

* 1 : The measurement of diameter of primary lesion wasn't performed in the following cases: no lesion (3cases), multiple lesions (2cases).

* 2 : FNH: focal nodular hyperplasia, A-P shunt: arterio-portal shunt,

Table 4. Dosage and Administration Speed

	Item	N	%
Dosage [mL]	0.7 mL	8	6.0
	1.1 mL	113	84.3
	1.4 mL	13	9.7
Administration Speed [sec./injection]	<5 sec.	43	32.1
	≥5, <10 sec.	39	29.1
	≥10, <20 sec.	27	20.1
	≥20, <30 sec.	19	14.2
	≥30 sec.	6	4.5
	mean±SD	9.3±9.0	

Table 5. MRI Equipment and Pulse Sequences by Institution

Institution	MRI Equipment	Field Strength	PD-SE TR/TE(msec)	T ₂ -SE TR/TE(msec)	T ₂ -FSE TR/TE(msec)	T ₂ *-GRE TR/TE/flip Angle
Tohoku Univ.	MAGNETOM Vision	1.5T	—	—	3200/138	110/10/20°
Jikei Univ.	AIRIS	0.3T	1818-3525/25	1818-3525/80-100	—	—
Keio Univ.	SIGNA Sierra	1.5T	—	—	2500-5600/90,91	33/11/30°
Showa Univ.	MAGNETOM Impact	1.0T	—	—	3500/138	184/26/30°
St. Marianna Univ.	GYROSCAN T5 GYROSCAN ACS-NT	0.5T 1.5T	—	—	2000/100, 3500/120	50/9.9/30° 127-331/14/25°
Kanto Rosai Hosp.	MAGNETOM H15	1.5T	3500/21	3500/103	—	600/18/20°
Hamamatsu Univ.	SIGNA Horizon	1.5T	—	—	4000-5217/72-104	50/10/20°
Kanazawa Univ.	SIGNA	1.5T	2500/30	2500/80	—	33/12/20°
Fukui Med. School	SIGNA Horizon	1.5T	—	—	4100/80	95/3.9/20°
Osaka City Univ.	MAGNETOM Vision	1.5T	—	—	3500/90, 5087/90	50/15/30°
Osaka Med. Coll.	SIGNA	1.5T	—	—	3000-5454/80	33.3/10/30°
Kagawa Med. Univ.	SIGNA	1.5T	2500/30	2500/90	—	500/15/30°
Kyushu Univ.	SIGNA Advantage	1.5T	—	—	2550-6666/102	72-83/2.7/45°
Oita Med. Univ.	SIGNA Horizon	1.5T	—	—	3000-6000/80	200/15/20°
Kurume Univ.	MAGNEX 150 HP	1.5T	2500-3800/14	2500-3800/96-98	—	220/11/30°
Tottori Univ.	MAGNETOM Vision	1.5T	1800/20	1800/80	—	96/15/30°

PD-SE: proton density weighted spin echo, T₁-SE: T₁ weighted spin echo, T₂-FSE: T₂ weighted fast spin echo,
T₂-SE: T₂ weighted spin echo, T₂*-GRE: T₂* weighted gradient echo

Table 6. Diagnostic Improvement by Contrast Enhancement (Blinded Readers' Evaluation)

Evaluation	Total Cases	3+	2+	+	±	—	×	Evaluated Cases	Effective Cases	「3+」 or 「2+」% (95% C.I.)
Lesion Visualization	134	29	50	26	22	7		134	79	59.0% (50.1-67.4)
Lesion Delineation	134	34	49	19	16	7	9	125	83	66.4% (57.4-74.6)
Lesion Differentiation	134	19	100	3	2		10	124	119	96.0% (90.8-98.7)
Overall*	134	43	81	6	3		1	133	124	93.2% (87.5-96.9)

*: Primary efficacy variable of this trial.
C.I.: confidence interval

Table 7. Diagnostic Improvement by Contrast Enhancement (Investigators' Evaluation)

Evaluation	Total Cases	3+	2+	+	±	—	×	Evaluated Cases	Effective Cases	「3+」 or 「2+」% (95% C.I.)
Lesion Visualization	134	28	60	21	18	7		134	88	65.7% (57.0-73.7)
Lesion Delineation	134	30	57	19	13	7	8	126	87	69.0% (60.2-77.0)
Lesion Differentiation	134	27	78	21	3		5	129	105	81.4% (73.6-87.7)
Overall	134	53	62	15	4			134	115	85.8% (78.7-91.2)

C.I.: confidence interval

例 (「3+」) が 134 例中 29 例 (21.6%) に認められた。拡がり診断および質的診断の有効率は、それぞれ 66.4% と 96.0% で、質的診断での向上が特に高く評価された。担当医の評価では、存在診断の有効率が 65.7%、拡がり診断が 69.0%、質的診断が 81.4%、総合評価が 85.8% であった。存在診断および拡がり診断は読影判定委員会と担当医の評価はほぼ一致した

が、質的診断および総合評価は読影判定委員会の判定がやや高い傾向であった。

また、SH U 555 A の造影による診断能の向上性について、担当医が評価した内容を重複集計した結果を Table 8 に示した。存在診断では、86 例で「主病巣の存在が明瞭になった」、46 例で「他病巣の存在が明瞭になった」、8 例で「病巣の存在が否定された」と評価された。拡

Table 8. Evaluation in Each Diagnostic Item (Investigators' Evaluation)

Evaluation (Multiple answers possible)		No. of Cases
Lesion Visualization (Total: 134 Cases)	Presence of primary lesion became distinct.	86
	Presence of other lesion(s) became distinct.	46
	Presence of lesion(s) was excluded.	8
	Others	1
Lesion Delineation (Total: 126 Cases)	Tumor bearing segment(s) became distinct.	44
	Presence/absence of vascular infiltration became distinct.	14
	Border of tumor(s) became distinct.	91
	Others	0
Lesion Differentiation (Total: 129 Cases)	Tumor(s) was suspected to be malignant from RES function.	86
	Differentiation of tumor(s) was judged from RES function.	24
	Benign lesion(s) was suspected from RES function.	14
	RES function in liver parenchyma around tumor(s) became distinct.	15
	Information regarding blood flow in tumor(s) was obtained.	1
Others	4	

RES: reticuloendothelial system

がり診断では、91例で「腫瘍辺縁の状態が明瞭になった」、44例で「担癌区域が明瞭になった」と評価された。質的診断では、86例で「RES機能より腫瘍が悪性であることが疑われた」、24例で「RES機能より分化度、組織型が推定できた」、15例で「周囲肝のRES機能が把握できた」、14例で「RES機能より良性結節が疑われた」と評価された。

ii) 肝実質の信号低下度

読影判定委員会と担当医による、SH U 555 A 造影後の肝実質信号低下度の判定結果を Table 9 と Table 10 に示した。読影判定委員会の評価では、T₂-SE と T₂-FSE の合計「T₂-SE+T₂-FSE」の有効率（評価「2：信号低下は良好でほぼ均一」以上の率）は79.5%であった。T₂-SE 実施の54例での有効率は81.5%

で、T₂-FSE 法実施の80例での有効率78.2%と、両者の間に有効率の差は認められなかったが（p=0.646, χ^2 検定）、「4：信号低下は全般的に不十分」の症例が T₂-SE では2例に対し T₂-FSE では10例と多い傾向が見られた。PD-SE での有効率は83.3%であった。10分以降に撮像された T₂*-GRE の有効率は87.3%とやや高く、「1：信号低下は極めて良好で均一」の症例も62.7%（84/134例）と他パルス系列の25.0~37.0%に比較して高かった。担当医の評価は、「T₂-SE 法+T₂-FSE 法」の有効率が78.8%、投与後10分以降に施行した T₂*-GRE 法が86.4%、PD-SE 法が79.6%であり、読影判定委員会の判定とよく一致した。SH U 555 A 投与後10分以内に施行した T₂*-GRE 法では有効率60.6%（10分以降と対応する

Table 9. Degree of Signal Decrease in Liver Parenchyma by Pulse Sequence (Blinded Readers' Evaluation)

Pulse Sequence	Total Cases	1	2	3	4	5	6	Evaluated Cases	Effective Cases	「1」 or 「2」% (95% C.I.)
T ₂ -SE+ T ₂ -FSE	134	40	65	15	12		2	132	105	79.5% (71.7-86.1)
T ₂ -SE	54	20	24	8	2			54	44	81.5% (68.6-90.7)
T ₂ -FSE	80	20	41	7	10		2	78	61	78.2% (67.4-86.8)
T ₂ *-GRE *	134	84	33	12	5			134	117	87.3% (80.5-92.4)
PD-SE	54	18	27	8	1			54	45	83.3% (70.7-92.1)

: T₂-GRE images evaluated were acquired more than 10 minutes after SH U 555 A administration, except two cases.
C.I.: confidence interval. For abbreviations of pulse sequences, refer to footnote of Table 5.

Table 10. Degree of Signal Decrease in Liver Parenchyma by Pulse Sequence (Investigators' Evaluation)

Pulse Sequence	Total Cases	1	2	3	4	5	6	Evaluated Cases	Effective Cases	「1」 or 「2」% (95% C.I.)
T2-SE+ T2-FSE	134	51	53	21	6	1	2	132	104	78.8% (70.8-85.4)
T2-SE	54	23	19	10	2			54	42	77.8% (64.4-88.0)
T2-FSE	80	28	34	11	4	1	2	78	62	79.5% (68.8-87.8)
T2*-GRE (within 10 min. after drug)	134	29	52	22	27	4		134	81	60.4% (51.6-68.8)
T2*-GRE (more than 10 min. after drug)	132	76	38	13	5			132	114	86.4% (79.3-91.7)
PD-SE	54	21	22	10	1			54	43	79.6% (66.5-89.4)
T1-GRE *	55	4	17	3	23	8		55	21	38.2% (25.4-52.3)

*: T1-GRE images were acquired optionally.

C.I.: confidence interval. For abbreviations of pulse sequences, refer to footnote of Table 5.

132例での有効率)と10分以降に比較して有意に低かった ($p=0.000$, McNemar 検定). また担当医の任意で施行された T1-GRE 法では, 有効率は 38.2%であった.

iii) 臨床的意義 (担当医判定)

SH U 555 A の造影による診断能の向上が, 患者の治療方針決定など臨床的意義をもたらしたか否かについて, 担当医が行った評価を Table 11 に示した. 「3: 治療方針の妥当性が確認できる診断情報が得られた」とする症例が 60 例と最も多く, 次いで「1: 治療方針を決定できる診断情報が得られた」とする症例が 56 例であった. また「2: 治療方針の変更となる

診断情報が得られた」とする症例も 8 例認められた. その内訳は CT で疑われた肝細胞癌が否定され, A-P シャント (arterio-portal shunt) あるいは difference of segmental attenuation と診断された 3 例, 疑われた肝細胞癌病巣が否定されたか, 再生結節と考えられた 3 例, 多発性の転移性肝癌と思われていたものが単独の転移巣と判明した 1 例, 本剤による周囲肝実質の信号低下が不良であることから肝機能低下が確認された 1 例であった. 「4: その他」の評価の 3 例は, 前癌病変と思われたが臨床的判断から TAE が行われた 1 例, 本剤投与後得られた情報もあったが, 全病巣を検出するに

Table 11. Clinical Significance of Diagnostic Information Obtained (Investigators' Evaluation)

Evaluation	No. of Cases	%
1. Diagnostic information to conclude patient management was obtained.	56	41.8
2. Diagnostic information to change patient management was obtained.	8	6.0
3. Diagnostic information to confirm appropriateness of patient management was obtained.	60	44.8
4. Others	3	2.2
5. No clinical significance	7	5.2
Total	134	100

至らなかった2例であった。臨床的意義が認められなかった7例の内訳は、腫瘍が大きいなどの理由で、特に造影の意義が認められなかった2例、病巣が小さいか、再生結節が多いためMRI検査で同定できなかった5例であった。総合すると臨床的意義を認めた症例は124例(92.6%)で、SH U 555 Aが高率に治療方針の決定に役立つ診断情報を提供し得ることが確認できた。

③ MRI 検査による診断名の変更

SH U 555 A を用いたMRI検査により、検査前に疑われた診断名が変更になった症例28例の一覧をTable 12に示した(造影による診断能の向上性の各項目は、読影判定委員会の判定を示した)。肝細胞癌と思われていた病巣が、本検査により限局性結節性過形成(focal nodular hyperplasia: FNH)又は良性の肝血管腫と診断できた5例、限局性脂肪肝又はfocal spared areaと診断された2例、肝硬変の再生結節又は腺腫様過形成と診断された9例など、SH U 555 A を用いたMRI検査により癌病巣が否定された症例が全体の1割を超えた。Ta-

ble 12に示したごとく、診断名が変更となった症例の多くは、RES機能による本剤の取り込みの有無が決め手となった。また、血管腫の1例では血液プール効果による腫瘍の信号低下が捕らえられ、診断名が転移性肝腫瘍から変更となった。本剤の半減期がα相4.8~5.5分、β相2.0~2.6時間であることから⁷⁾、投与後10~20分の撮影時には本剤が十分血液中に滞留していると思われる、血管腫と充実性肝腫瘍の鑑別に有用と考えられる。なお、MRI検査で病変は否定的であったが、その後の血管造影などで微小病巣が認められた症例が2例あり、それぞれ病巣の大きさは5mmおよび7mmであった。

④ 症例呈示

以下、症例を呈示する(Figs. 1~5)。

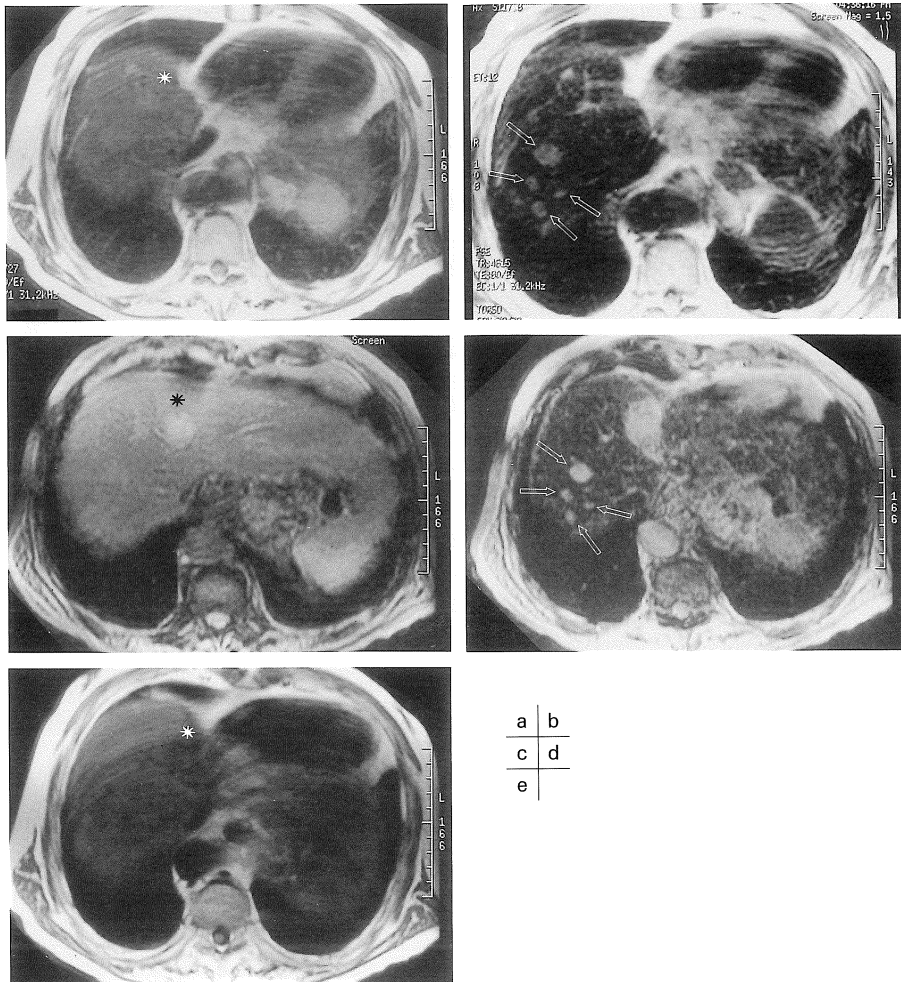
【症例1】T. Y. 70歳男性 肝細胞癌(Fig. 1) 肝硬変合併(Child B)

超音波検査, X線CT, 血管造影, MRI検査でS4(37×34mm)に肝細胞癌を認めた症例に本剤を投与した。S4の主病巣のほか投与後T₂-FSE(TR/TE=4615/80)およびT₂*-

Table 12. List of Cases with Changed Diagnosis

Case No.	Referral Diagnosis	Diagnosis after MRI	Reason of Changed	Pathological Diagnosis	Visualization	Delineation	Differentiation	Overall
0101	HCC	FNH	SPIO uptake by RES function	FNH	+	+	2+	2+
0102	liver metastasis (suspected)	focal fatty liver	SPIO uptake by RES function		-	-	3+	3+
0103	HCC	RN	SPIO uptake by RES function		±	±	3+	3+
0104	HCC	HCC or AH	SPIO uptake by RES function		-	-	3+	3+
0301	HCC	FNH	SPIO uptake by RES function		±	+	2+	2+
0302	HCC	malignant lymphoma	Multiple hepatic and splenic lesion without RES function	malignant lymphoma	3+	3+	3+	3+
0304	HCC	RN or AH	SPIO uptake by RES function		±	±	2+	2+
0310	HCC	FNH	SPIO uptake by RES function		2+	3+	3+	3+
0401	HCC	A-P shunt	SPIO uptake by RES function		2+	x	2+	2+
0408	HCC	RN(suspected)	SPIO uptake by RES function		-	-	3+	3+
0502	liver metastasis	hemangioma	Blood pool effect in perfusion phase		-	-	2+	2+
0602	HCC	lesion not detected	SPIO uptake by RES function		±	±	±	±
0606	HCC	lesion not detected	SPIO uptake by RES function		2+	x	x	2+
0702	HCC	lesion not detected	SPIO uptake by RES function		±	±	+	+
0803	HCC	AH	SPIO uptake by RES function		-	-	3+	3+
0806	HCC	AH	SPIO uptake by RES function		±	+	3+	3+
0807	HCC	RN	SPIO uptake by RES function		±	±	2+	2+
0809	HCC	AH(partially HCC)	SPIO uptake by RES function		3+	3+	3+	3+
1106	HCC	RN	SPIO uptake by RES function	RN	±	±	2+	2+
1107	HCC(suspected)	HCC/AH	SPIO uptake by RES function	HCC	±	±	3+	3+
1111	HCC	focal spared area	SPIO uptake by RES function		2+	2+	2+	2+
1207	HCC	difference of segmental attenuation	SPIO uptake by RES function	no malignancy findings	2+	x	x	2+
1407	HCC(suspected)	RN	SPIO uptake by RES function		2+	x	x	2+
1410	HCC(suspected)	A-P shunt	SPIO uptake by RES function		2+	x	x	2+
1505	HCC	HCC(suspected)	SPIO partial uptake by RES function		-	-	3+	3+
1506	liver metastasis	FNH	SPIO uptake by RES function	FNH	+	+	3+	3+
1508	HCC	benign node(suspected)	SPIO uptake by RES function		2+	x	x	2+
1608	HCC	no lesion present	SPIO uptake by RES function		2+	x	x	2+

AH: adenomatous hyperplasia, A-P shunt: arterio-portal shunt, FNH: focal nodular hyperplasia, HCC: hepatocellular carcinoma, RN: regenerative nodule



a	b
c	d
e	

Fig. 1. Case 1 : 70-year-old male, hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis (Child B). The dose of SH U 555 A was 1.1 ml (9.3 μ mol Fe/Kg).

a : unenhanced T₂-FSE (TR/TE=2727/80), b : enhanced T₂-FSE (4615/80), c : unenhanced T₂*-GRE (TR/TE/flip angle=200/15/20°), d : enhanced T₂*-GRE, e : unenhanced T₁-SE (500/14)

[TR of T₂-FSE before and after SH U 555 A administration were different because the images were acquired under respiratory gating.]

The lesion in S4 was faintly visible on unenhanced MR images (a, c, e; *), but no other lesion was noted.

After administration of SH U 555 A, the tumor in S4 and daughter nodules were clearly demonstrated on T₂-FSE (b) and T₂*-GRE (d; ⇨).

GRE (TR/TE/flip angle=200/15/20°)においてS8に新たな病巣を認めた。投与前画像ではS8の新たな病巣を指摘できない。

【症例2】A. Y. 55歳男性 転移性肝癌 (Fig. 2)

X線CTで肝全体に転移性肝癌を認めた症

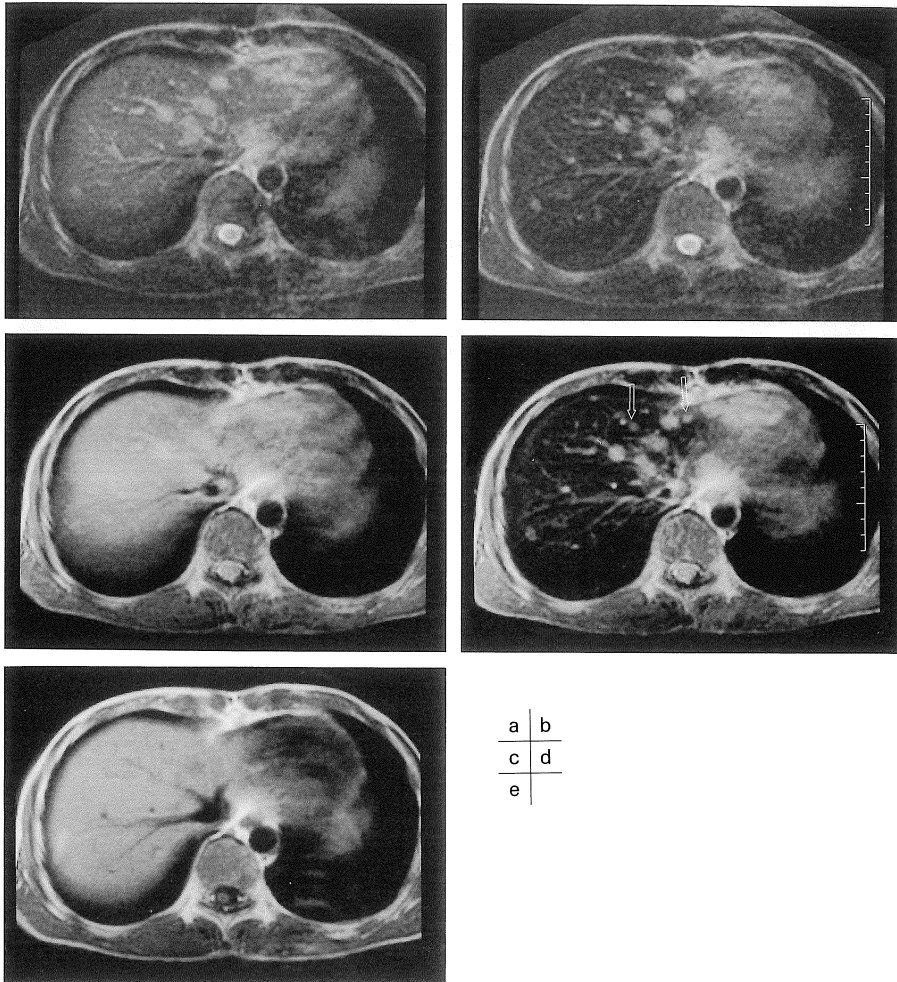


Fig. 2. Case 2 : 55-year-old male, liver metastasis.
 The dose of SH U 555 A was 1.1 ml (10.7 $\mu\text{mol Fe/kg}$).
 a : unenhanced T₂-SE (2500/90), b : enhanced T₂-SE, c : unenhanced PD-SE (2500/30), d : enhanced PD-SE, e : unenhanced T₁-SE (583/17)
 On unenhanced T₂-SE (a), multiple hyperintense lesions were noted. Lesions were almost invisible in PD-SE (c) and T₁-SE (e).
 After SH U 555 A administration, lesion-liver contrast was improved and additional lesions (\Rightarrow) were found.

例にMRI検査を施行した。投与前T₂-SE (2500/90)において複数の転移病巣を認めるが、投与後T₂-SE, PD-SE (2500/30)共に、肝実質の信号低下により明瞭なコントラストが得られ、新たな病巣も認めた。

【症例3】N. Y. 25歳男性 限局性結節性過形成 (FNH) (Fig. 3)

X線CTでS7, 8に肝細胞癌 (90×60 mm) を疑い、MRI検査を施行した。投与前T₂*-GRE (33/11/30°)において高信号を示した病

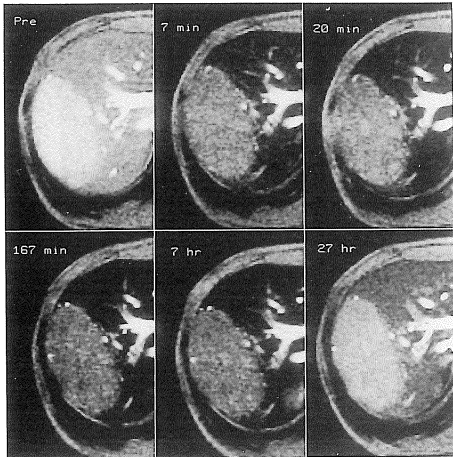


Fig. 3. Case 3: 25-year-old male, focal nodular hyperplasia (FNH). The dose of SH U 555 A was 1.1 ml (9.4 μ mol Fe/kg). The patient was participated in the study after hepatocellular carcinoma was suspected in S7 and S8 (90 \times 60 mm) by X-CT.

T₂*-GRE (33/11/30°)

unenhanced	enhanced (7 min)	enhanced (20 min)
enhanced (167 min)	enhanced (7 hrs)	enhanced (27 hrs)

The lesion with high signal intensity was observed on unenhanced T₂*-GRE. After administration of SH U 555 A, both signal intensity of the lesion and liver parenchyma gradually decreased on enhanced T₂*-GRE. Therefore, the lesion was diagnosed as FNH which had RES function.

巢は、投与後肝信号の低下とともに徐々に病巣内部の信号を低下させ、本剤を取り込む RES 機能を持つ FNH と診断した。

【症例 4】O. T. 66 歳男性 腺腫瘍過形成 (肝細胞癌を一部包含する) (Fig. 4) 肝硬変合併 (Child A)

X 線 CT で S5, 6 に肝細胞癌 (20 \times 20 mm) を疑い、MRI 検査を施行した。投与前 T₁-SE で認められた S5, 6 の病巣は、投与後 T₂*-GRE, PD-SE において本剤の取り込みを認め、

肝実質と等信号を示したが、一部高信号を認め、腺腫瘍過形成内に肝細胞癌を一部包含すると診断した。

【症例 5】I. J. 42 歳男性 肝血管腫 (Fig. 5)

超音波検査, X 線 CT で S8 (10 \times 10 mm) に転移性肝癌を疑い、MRI 検査を施行した。投与前 T₂-FSE (2000/100) において高信号を示し明瞭な病巣は、投与後 T₂-FSE で不明瞭になり画像上本剤の取り込みが認められ、肝血管腫と診断した。

2) 安全性

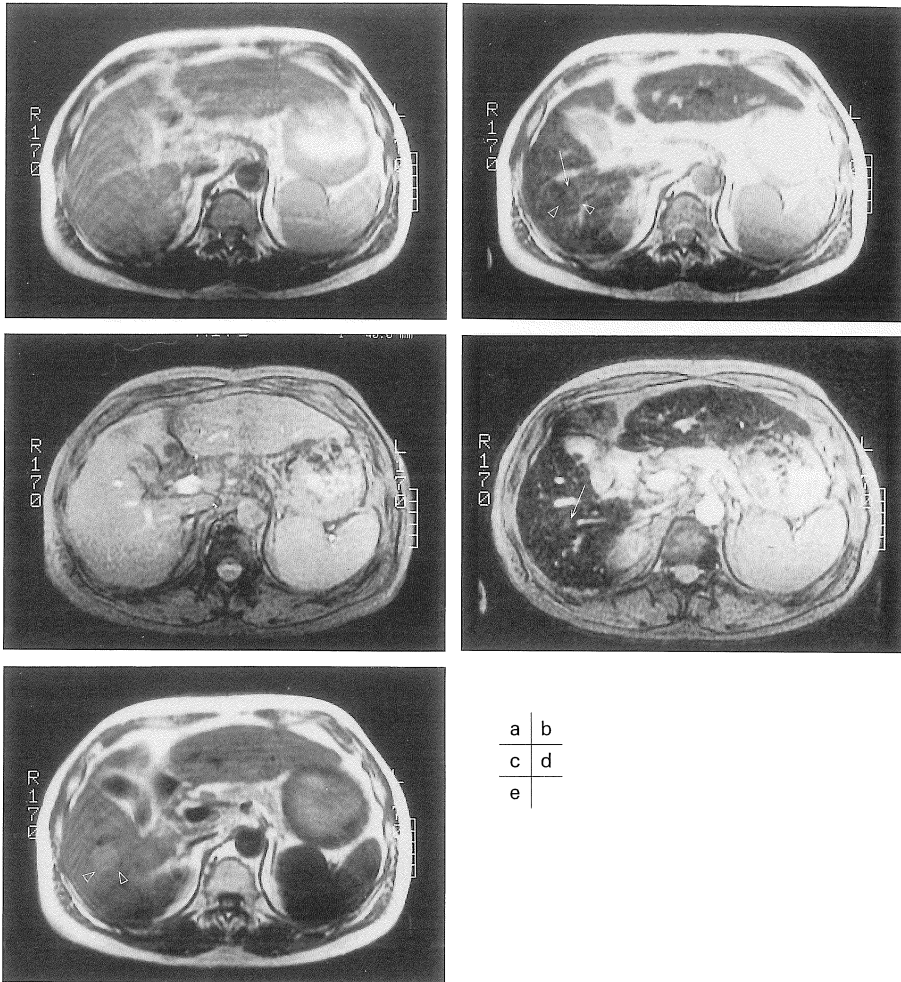
① 自覚覚症状

自覚覚症状は解析対象 128 例中 4 例 (嘔気 1 例, 発疹 1 例, 胸部・腹部不快感 1 例, 頭重感 1 例) に認められた。このうち嘔気 1 例が SH U 555 A と「おそらく関連性あり」, 発疹 1 例が「関連の可能性あり」と判定され、副作用は合計 2 例 (発現率: 1.6%) であった (Table 13)。副作用の程度 (重症度) は、発疹が MRI 検査翌日より発現し、薬剤使用 (強力ネオミノファーゲン C, ソルコーテフ) によって約 1 週間後に消失しており、「中等度」と判定された。しかし同症例は、MRI 検査前日に CT 検査でヨード造影剤を使用されており、その遅発性副作用である可能性も考えられた。嘔気は MRI 検査直後に発現したが、特に処置することなしに 3 分後に消失し、「軽度」と判定された。

② 臨床検査

SH U 555 A の投与前 (4 日以内) と投与後 (投与後 1~4 日) に 132 例で実施された臨床検査では、血清鉄とフェリチン両者の異常変動が 54 例 (41.2%)、血清鉄の異常変動が 45 例 (34.6%)、フェリチンの異常変動が 17 例 (13.3%) に認められた。このうち 52 例 (39.7%) の異常変動は SH U 555 A 投与に関連性がある (判定基準「関連性なし」, 「関連性は考えにくい」以外) と考えられた。

血清鉄, フェリチン以外の検査項目における異常変動の発現は 38 例 (29.0%) に認めら



a	b
c	d
e	

Fig. 4. Case 4 : 66-year-old male, adenomatous hyperplasia with a focus of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis (Child A).

The dose of SH U 555 A was 1.4 ml (9.1 μ mol Fe/kg).

a : unenhanced PD-SE (2500/30), b : enhanced PD-SE, c : unenhanced T₂*-GRE (33/13/20°), d : enhanced T₂*-GRE, e : unenhanced T₁-SE (500/12)

The lesion was observed as high signal intensity on unenhanced T₁-SE image (e; \triangleright), but it was not visible on PD-SE (a) and T₂*-GRE (c). After administration of SH U 555 A, liver signal intensity was decreased and the contrast of the lesion was unclear, but a hyperintense focus (b, d; \rightarrow) was noted within the lesion. Therefore, the lesion was diagnosed as adenomatous hyperplasia with partial hepatocellular carcinoma.

れ、このうち SH U 555 A 投与に関連があると
考えられた異常変動は 19 例 (14.5%) であ
った。凝固因子 XI の活性低下が 6 例 (4.8%)、
APTT の延長が 1 例 (0.8%) に認められた。

APTT の変動は投与前 38.7 秒、投与後 46.2
秒のわずかな延長であった (基準値 : ~33.5
秒)。

SH U 555 A 投与前後の対応する測定値があ

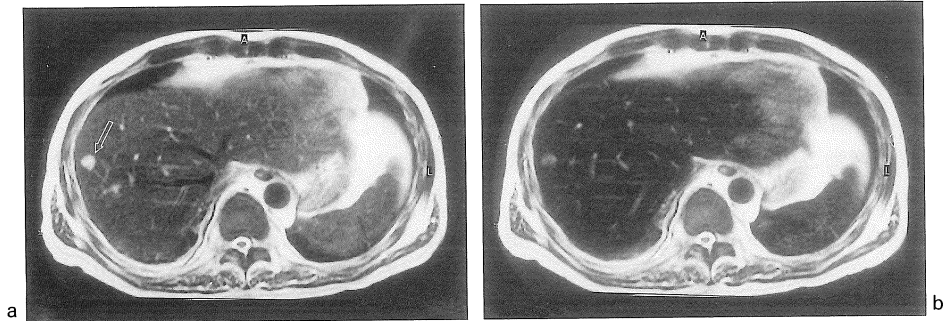


Fig. 5. Case 5 : 42-year-old male, hemangioma.

The dose of SH U 555 A was 1.4 ml (10.0 μ mol Fe/kg).

a : unenhanced T₂-FSE (2000/100), b : enhanced T₂-FSE

The lesion showed high signal intensity in unenhanced T₂-FSE image (a; \Rightarrow) but it was not visible on T₁-SE. 16 minutes after administration of SH U 555 A, the signal decrease of the lesion was noted, indicating the blood pool effect of SH U 555 A in perfusion phase (b). The lesion was diagnosed as hemangioma.

Table 13. List of Adverse Reactions

Case No.	Sex	Age	B.W. (kg)	Symptom	Dosage (mL)	Time of Onset	Duration	Serious	Intensity	Treatment	Outcome	Relationship
1205	M	55	51.6	rash	1.1	24 hours	7 days	no	moderate	yes	recovery	possibly
1501	M	66	55.0	nausea	1.1	immediately after the drug	3 minutes	no	mild	no	recovery	probably

Table 14. Results of Clinical Laboratory Tests with Statistical Significance/Tendency (Cases with correspondent laboratory values between pre- and post-administration)

Item	Total Cases	Pre-Administration			Post-Administration			Comparison between Pre- and Post-Admin.				
		mean \pm SD	min.	max.	mean \pm SD	min.	max.	mean \pm SD	t-value	p-value		
<Iron Related>												
Serum Iron	130	107.2 \pm 58.9	22	325	170.6 \pm 80.6	26	364	63.37 \pm 68.1	10.6156	0.0000	**	
Ferritin	128	208.9 \pm 251.2	5	1600	254.1 \pm 252.7	16	1700	45.24 \pm 79.4	6.4488	0.0000	**	
<Others>												
Neutrophils	127	55.3 \pm 12.9	32	91	52.5 \pm 14.1	17	91	-2.80 \pm 11.1	-2.8400	0.0053	**	
Lymphocytes	127	33.1 \pm 11.9	8	59	35.6 \pm 13.3	3	71	2.54 \pm 8.7	3.2752	0.0014	**	
γ -GTP	131	138.8 \pm 155.5	10	1111	142.7 \pm 161.0	8.4	1160	3.88 \pm 26.2	1.6977	0.0920	+	
Total Protein	131	7.1 \pm 0.8	5.3	12	7.2 \pm 0.9	5.49	13	0.08 \pm 0.5	1.8946	0.0604	+	
Albumin	131	3.5 \pm 0.5	2.1	4.8	3.6 \pm 0.5	2.4	5	0.04 \pm 0.2	1.8932	0.0606	+	
Factor XI	125	67.8 \pm 29.5	18	178	60.8 \pm 27.8	22	182.2	-7.00 \pm 11.3	-6.9335	0.0000	**	

paired t-test: **, p<0.01, +, p<0.1

る症例について、有意差あるいは、差の傾向が認められた項目の投与前後の測定値、投与前後値の差の平均 \pm 標準偏差、および paired t 検定の結果を Table 14 に示した。Paired t 検定で有意な変動が血清鉄、フェリチン、凝固因子 XI、好中球とリンパ球で認められた。血清鉄では平均 63.4 μ g/dl の上昇、フェリチンで平均

45.2 ng/ml の上昇、凝固因子 XI では平均 7.0% の活性低下が認められた。凝固因子 XI、好中球、リンパ球の変動幅はわずかであり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

③ バイタルサイン

バイタルサインの解析対象 134 例中、投与後の測定値が得られなかった 1 例を除く 133

例において、異常変動は6例に発現した。内訳は血圧変動5例（発現率：3.8%，収縮期血圧、拡張期血圧いずれも上昇3例、いずれも低下1例、収縮期血圧低下/拡張期血圧上昇が1例）、脈拍変動2例（発現率：1.5%，脈拍数増加と減少が各1例）の合計7例であった。SH U 555 Aとの関連性については、全例が精神的緊張あるいは体位性変化によるものと考えられ、「関連性なし」か「関連性は考えにくい」と判定された。

④ 概括安全度

概括安全度は、自覚症状（副作用の有無）、および臨床検査値とバイタルサインの変動を観察・測定した結果から評価された。解析対象126例中、「安全である」が124例で安全率は98.4%であった。「ほぼ安全である」とされた1例は嘔気を発現した症例、「安全性に問題あり」とされた1例は発疹を発現した症例であった。

3) 有用性

有用性は、有効性と安全性の評価結果から評価された。解析対象126例中、「極めて有用」47例と「有用」60例を加えた107例が有用と判定され、有用率は84.9%であった。「好ましくない」とされた4例は、いずれも造影による診断能の向上性の総合評価が「±」と判定された症例であった。

考 察

肝腫瘍（肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌）が疑われ、MRI検査を必要とする症例134例に対して患者の体重範囲により設定した投与量のSH U 555 Aを急速静脈内投与し（平均9.3秒）、その有効性および安全性について検討した。

4, 8, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の3種の投与量を用いた第Ⅱ相後期臨床試験においては、SH U 555 Aの至適投与量は8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ と結論された⁹⁾。8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ はSH U 555 Aの原液

0.016 ml/kg に相当するが、注射時には原液を用いるため注射液量が少量となり、正確な量の投与が煩雑である。そこで投与量が8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 以上で12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ を超えない範囲となるように、体重30 kg以上45 kg未満の患者には0.7 ml、45 kg以上70 kg未満の患者には1.1 ml、70 kg以上の患者には1.4 mlの投与量を設定した。第Ⅱ相後期臨床試験の対象症例の体重分布から、この設定では約8割の症例に1.1 mlの投与量が投与されると推定されていたが、本試験では84.3%（113/134例）の症例に1.1 mlが投与された。また、注入速度については第Ⅱ相後期臨床試験までは2 ml/分以下と設定していたが、投与液量が少量で急速静注も可能であり、またこれ以上長い時間をかけて静注することは臨床的にも少ないと考えられ、本試験では注入速度に制限を設けなかった。

造影効果の評価に当たっては、統一した基準で評価された読影判定委員会の判定を担当医の判定より優先した。主要評価項目とした読影判定委員会判定における「造影による診断能の向上性の総合評価」は、有効率が93.2%と高値を示し、有効率の95%信頼区間の下限も87.5%であり、造影剤として必要とされる有効率を確認できたものと考えられた。また、有効率93.2%は第Ⅱ相後期臨床試験での8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群の有効率79.3%（読影判定委員会判定、担当医判定のいずれも）を上回るものであった。この有効率の差は、前相試験では用量検討のため肝腫瘍の存在が確認されている症例を対象としたのに対して、今回第Ⅲ相臨床試験ではSH U 555 Aの本来の適応と考えられる悪性肝腫瘍が疑われる症例を対象としたためと考えられた。

読影判定委員会と担当医による「造影による診断能の向上性」の評価を比較すると、存在診断および拡がり診断は読影判定委員会と担当医の評価はほぼ一致したが、質的診断および総合評価は読影判定委員会の判定がやや高い傾向に

あった。質的診断では読影判定委員会による有効率が96.0%であるのに対して、担当医による有効率は81.4%であり、総合評価ではそれぞれ93.2%と85.8%であった。読影判定委員会での総合評価が高かった理由は高い質的診断有効率に引き上げられたためと推定される。質的診断における向上性が高かった理由の一つとしては、対象患者のほかの画像診断所見などの臨床情報が担当医では読影判定委員より明らかに豊富であったため、MRIから得られる質的診断情報の評価が異なっていたことが考えられた。なお、「肝実質の信号低下度」においては、読影判定委員会による評価は、担当医の評価と大きな差はなかった。

担当医によるSH U 555 Aの「臨床的意義」の評価では、「臨床的意義あり」と判定された症例が124例(92.6%)で、「臨床的意義なし」とする7例(5.2%)と大きく隔たっており、SH U 555 Aの臨床的意義を確認できた。

治療方針の決定には、病変が悪性か否か、悪性の場合は単発であるか多発であるかを確認し、更に多発性病変の場合にはその拡がり(位置、大きさ、血管浸潤の程度など)を把握することが必要である。病変の良悪性の判定に関しては、SH U 555 Aは病変内のRES機能の有無に基づいて鑑別診断を可能とする。今回の試験でもMRI検査前に疑われた診断が検査後28例(20.9%)で変更となり、その多くが悪性腫瘍、特に肝細胞癌を否定する診断であったことは、病変の良悪性の鑑別診断における有用性を裏付けるものであった。類薬のフェルモキシデス(ferumoxides)を用いて肝腫瘤の信号強度が10%以上低下すれば良性病変が示唆されるという報告もあり、FNHなどと肝細胞癌との鑑別に有用である¹⁰⁾。また本剤は急速静注が可能であるので、血管腫のように血管腔が多い病変は血液プール効果による信号低下が鑑別診断に有用と期待できる¹¹⁾。また肝硬変に合併する腺腫様過形成はRES機能を保持しておりSPIOを取り込むことが知られてい

るが^{3),12),13)}、高分化型肝細胞癌の一部は中～低分化型肝細胞癌や転移性肝腫瘍と異なりKupffer細胞を有するためSPIOを取り込むと考えられる。したがって高分化型肝細胞癌と腺腫様過形成との鑑別診断がSPIO併用MRIでは困難な場合は、単純MRIやその他の画像診断の所見を参考にする必要がある¹²⁾。また、まれではあるが通常の肝細胞癌でもSPIOを取り込む場合があること、肝硬変などの線維化などでは取り込まないことなどより、SPIOの取り込みの有無により必ずしも質的診断に至る訳ではないことは留意すべきである。

存在診断に関しては、本剤投与後新たな病巣を検出できた症例が134例中29例(21.6%:読影判定委員会)認められ、悪性肝腫瘍の検出能の向上が治療方針を決定することに貢献した例も多かったものと考えられる。

SPIOが門脈血流障害部と腫瘍との鑑別に有用であることが報告されている^{14),15)}。特にA-P shuntはdynamic studyで早期に造影され、CTAP(CT-during arterial portography)で欠損像を示すため、ときに腫瘍との鑑別が困難である。今回の試験で肝細胞癌疑いの2症例がA-P shuntであると判明しており、SPIOは血行動態的診断とは異なる、病変のRES機能に基づく診断情報を付加すると考えられる。

安全性については、自他覚症状は解析対象128例中4例に認められ、このうち副作用は「安全性に問題あり」とされた「発疹」が発現した1例と、「ほぼ安全である」とされた投与直後の「嘔気」が発現した1例であった。臨床検査値においては、異常変動として血清鉄の上昇が34.6%、フェリチンの上昇が13.3%、凝固因子XIの活性低下が4.8%の症例に認められた。血清鉄およびフェリチンの上昇は臨床的に問題となるものではなく、凝固因子XIの活性低下については、わずかなAPTT延長が1例に認められたのみで、臨床的には問題となるものではなかった。バイタルサインの変動においてもSH U 555 A投与との関連があると考えら

れたものはなかった。

今回、SH U 555 A を平均 9.3 秒 (2.0～60.0 秒) と短時間で静脈内投与したが、前相までの臨床試験に比較して副作用やバイタルサインの変動の増加は認められなかった。このことから、本剤は少量を希釈することなく、短時間で安全に静脈内投与できる点が優れていると考えられた。また、投与が簡便で患者スルーブットを低下させにくいことや、T₂*-GRE や EPI (echo planar imaging) を用いた perfusion imaging への応用の可能性も示唆された¹⁶⁾。

結 語

MRI 用造影剤 SH U 555 A の肝造影 MRI における有効性および安全性について評価するため、肝腫瘍 (肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌) が疑われる症例 134 例を対象として、急速静脈内投与前後の MR 画像を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。

本試験の結果から、SH U 555 A は悪性の肝腫瘍が疑われる症例の MRI 検査において、読影判定委員会による総合評価の有効率 93.2% という優れた造影効果と、安全率 98.4% の高い安全性を示した。有効性と安全性の評価結果から有用率は 84.9% と評価され、SH U 555 A は有用な MRI 用造影剤であることが確認された。

文 献

- 1) Oi H, Murakami T, Kim T, Matsushita M, Kishimoto H, Nakamura H : Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *AJR* 1996 ; 166 : 369-374
- 2) Hamm B, Mahfouz AE, Taupitz M, Mitchell DG, Nelson R, Halpern E, Speidel A, Wolf KJ, Saini S : Liver metastases : improved detection with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging? *Radiology* 1997 ; 202 : 677-682
- 3) 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* 1994 ; 54 : 137-153
- 4) Ros PR, Freeny PC, Harms SE, et al. : Hepatic MR imaging with ferumoxides : A multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *Radiology* 1995 ; 196 : 481-488
- 5) Chachuat A, Bonnemain B : European clinical experience with Endorem® : a new contrast agent for liver MRI in 1000 patients. *Radiology* 1995 ; [suppl 2] 35 : S274-S276
- 6) Lawaczek R, Bauer H, Frenzel T, et al. : Magnetic iron oxide particles coated with carboxydextran for parenteral administration and liver contrasting. Pre-clinical profile of SH U555A. *Acta Radiologica* 1997 ; 38 : 584-597
- 7) 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
- 8) 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—. *日磁医誌* 1998 ; 18 : 418-430
- 9) 谷本伸弘, 平松京一, 中野重行 : 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* 1998 ; 18 : 497-515
- 10) Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, et al. : Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 1996 ; 198 : 881-887.
- 11) Hahn PF, Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, Saini S, Ferrucci JT : Clinical application of superparamagnetic iron oxide to MR imaging of tissue perfusion in vascular liver tumors. *Radiology* 1990 ; 174 : 361-366
- 12) 神代正道 : 肝細胞癌の病理診断. *日放技学誌* 1997 ; 53(12 suppl.) : 3-6
- 13) Hirohashi S, Kitano R, Ohmichi R, Tanaka M,

- Ohishi H, Uchida H : Superparamagnetic iron oxide enhanced magnetic resonance imaging of Kupffer cell-containing tumors. 11th SMRM in Berlin, 1992 ; Book of Abstracts 1441
- 14) 松田裕道, 馬場勢子, 赤田壮市, 他 : 肝悪性腫瘍に伴う門脈血流障害の CT, MRI : AMI-25 造影 MRI の役割について. 臨床放射線 1995 ; 40 : 997-1002
- 15) Scharf J, Hoffmann V, Lehnert T, Anselm H, Richter GM, Kaufmann GW : Pseudolesions at T₁-weighted gradient-echo imaging after administration of superparamagnetic iron oxide : Comparison with portal perfusion abnormalities at CT during arterial portography. Radiology 1998 ; 207 : 67-72
- 16) 遠山敬司, アリ・S・アルバブ, 市川智章, 荒木 力, 原留弘樹, 蜂屋順一 : 超常磁性酸化鉄粒子造影剤 (SH U 555 A) を用いた肝細胞癌の EPI dynamic study. 第 25 回日本磁気共鳴医学会大会抄録集 1997 ; 138

Efficacy and Safety of SH U 555 A (Superparamagnetic Iron Oxide) : A Multicenter Phase III Clinical Trial for Hepatic Tumors

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)*

As a clinical phase III multicenter trial, efficacy and safety of a superparamagnetic iron oxide SH U 555 A for hepatic tumors was evaluated in 134 patients from 16 centers in Japan.

Following the rapid injection of SH U 555A, a good or excellent signal decrease of the liver parenchyma was found on proton-density, T₂-weighted (fast) spin echo, and T₂*-weighted gradient echo sequences in 83.3%, 79.5%, and 87.3% of patients, respectively. In blinded readers study, overall improvement in diagnosis was 93.2% of patients. Lesion visualization, delineation, and differentiation was improved in 59.0%, 66.4%, and 96.0% of patients, respectively. The diagnostic information gained by SH U 555 A was judged by the investigators to be of clinical significance in 92.6% of patients. In 29 patients (21.6%), additional lesions were detected. In 28 patients (20.9%), there was a change in diagnosis, mostly from malignant lesions to benign ones.

One case with moderate rash and one with mild nausea were observed as adverse reactions. No changes in vital signs related to SH U 555 A was observed. Laboratory parameters showed a transient increase in serum iron and ferritin, as well as a transient decrease in coagulation factor XI (average : -7.0%), but these changes were not considered to be clinically significant.

SH U 555 A was confirmed to be a useful contrast medium for MR imaging of hepatic tumors with good efficacy and a favorable safety profile.