

ドパミン D₂ 受容体イメージング剤 ¹²³I-IBF の
第 1 相臨床試験 (第 1 報)

——体内薬物動態および吸収線量の検討——

米倉 義晴
中村 聡

定藤 規弘
山本 和高

土田 龍郎
石井 靖

植松 秀昌

《技術報告》

ドパミン D₂ 受容体イメージング剤 ¹²³I-IBF の 第 1 相臨床試験 (第 1 報)

——体内薬物動態および吸収線量の検討——

米倉 義晴* 定藤 規弘* 土田 龍郎** 植松 秀昌**
 中村 聡* 山本 和高** 石井 靖**

要旨 脳内ドパミン D₂ 受容体 (以下, D₂-R) 密度を評価するために開発された (S)-5-ヨード-7-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]カルボキサミド-2,3-ジヒドロベンゾフラン (¹²³I) (¹²³I-IBF) 注射液 (以下, 本剤) の第 1 相臨床試験を健康成人男子 12 例を対象に実施した. 本剤 (167 MBq) 静脈内投与に起因すると考えられる副作用はみられなかった. 本剤は投与後, 主に肝臓, 肺および脳に集積したが, いずれも徐々に減少し, 全身における薬物動態の検討において問題となる放射能の滞留はみられなかった. 薬物動態に基づき算出された本剤による吸収線量は, 既存の脳血流シンチグラフィ用医薬品と同等以下であった. 以上のことから本剤は体内薬物動態および吸収線量に問題となる点はないことが示された.

(核医学 36: 145-153, 1999)

I. はじめに

(S)-5-ヨード-7-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]カルボキサミド-2,3-ジヒドロベンゾフラン (¹²³I) (以下, ¹²³I-IBF) は, 脳内ドパミン D₂ 受容体 (以下, D₂-R) に特異性が高い SPECT 用診断薬である¹⁻³⁾. 線条体における D₂-R 密度は, パーキンソン病では正常または上昇し⁴⁻⁶⁾, 一方, パーキンソン症候群では多くの症例で低下している⁷⁻⁹⁾との報告がある.

ヒト生体脳における D₂-R 密度の評価として ¹²³I-(S)-(-)-2-ハイドロキシ-3-ヨード-6-メトキシ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]ベンザミド (以下, ¹²³I-IBZM)^{10,11)} を用いた SPECT による臨床研究が幅広く行われてきた. しかし, ¹²³I-IBZM は特異的結合/非特異的結合比 (以下, S/N 比) を反映する線条体と小脳または線条体と大脳皮質との SPECT カウント比が低いなどの問題点があった¹²⁾.

一方, ¹²³I-IBF は, D₂-R への親和性が ¹²³I-IBZM の約 4 倍^{1,13)} であり, S/N 比も約 3.5 と高く¹³⁾, 米国における臨床的研究の結果, 健康人において線条体への集積が高く, 線条体からの洗出しが比較的緩徐であり, 吸収線量にも問題ないことが示唆されたことから¹⁴⁾, SPECT を用いた D₂-R の評価に理想的な特性を有することが示唆された^{13,14)}. また, PET 等によるこれまでの報告^{5,7,15)} と同様, ¹²³I-IBF による健康人の S/N 比は加齢に伴い低下すること¹⁶⁾, ならびに, パーキン

* 福井医科大学高エネルギー医学研究センター

** 福井医科大学医学部附属病院放射線科

受付: 10 年 10 月 2 日

最終稿受付: 10 年 12 月 25 日

別刷請求先: 福井県吉田郡松岡町下合月 23-3

(☎ 910-1104)

福井医科大学

高エネルギー医学研究センター

生態イメージング部門

米倉 義晴

Table 1 Characteristics of the 12 male subjects in the Phase 1 clinical study of ^{123}I -IBF

Age Group (yr)	N	Protocol A			Protocol B		
		Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)
25-34	3	34	169.8	61.5	28	166.0	60.0
					30	171.6	70.3
35-44	3	38	178.2	78.2	43	169.2	57.3
					37	167.8	61.2
45-54	3	54	175.0	64.0	48	162.8	64.1
					52	161.7	54.8
55-64	3	56	167.9	59.8	60	173.4	79.1
					61	146.9	49.0
Mean±SD		45.5±11.1	172.0±5.5	66.5±10.2	44.9±12.7	164.8±9.0	64.5±9.0
Mean±SD for all subjects		12	45.1±11.7	167.5±8.1	63.3±8.9		

ソン症候群ではパーキンソン病に比し S/N 比が低いこと¹⁶⁾が示され、 ^{123}I -IBF によって得られる画像は D_2 -R 密度を反映し、パーキンソン病およびパーキンソン症候群の鑑別診断に有用であることが示唆されていた¹⁶⁾。

以上の経緯に基づき、われわれは、平成 8 年 4 月から 6 月にかけて福井医科大学医学部附属病院において、健常成人男子志願者を対象とした ^{123}I -IBF 注射液 (以下、本剤) の第 1 相臨床試験を実施し、ヒトにおける本剤の体内薬物動態の検討および吸収線量の算出を行ったので報告する。

II. 対象および方法

1. 対 象

本試験の試験薬剤、目的および内容について事前に十分な説明を受け、自発的に志願し、文書により試験参加に同意した健常成人男子にスクリーニング検査を行い、治験担当医師が本試験の被験者として適当と判断した志願者のうち 12 例を本試験の対象とした。被験者の平均身長は 167.5 ± 8.1 cm (平均値 $\pm$ 標準偏差, $n=12$; 以下同様)、平均体重は 63.3 ± 8.9 kg, また、平均年齢は 45.1 ± 11.7 歳 (28~61 歳) であった (Table 1)。

なお、本試験は福井医科大学の倫理委員会および医学部附属病院の治験審査委員会の承認を得て、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (平成

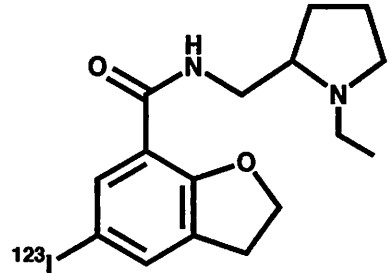


Fig. 1 Chemical structure of (S)-5-iodo-7-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]carboxamido-2,3-dihydro-benzofuran (^{123}I) [^{123}I -IBF].

元年 10 月 2 日付薬発第 874 号)] (GCP) を遵守して実施した。

2. 試験薬剤

本剤 (開発コード: NMA85, 日本メジフィジックス社製) は ^{123}I -IBF を主成分とし、1 バイアル (1.5 mL) 中、IBF として $0.75 \mu\text{g}$, ヨウ素-123 として 167 MBq (検定日時において) を含む注射剤である。 ^{123}I -IBF の構造式を Fig. 1 に示す。

3. 投与量および投与方法

安静状態にて本剤 167 MBq を静脈内に 1 回投与した。なお、投与前 5 時間は絶食とし、本剤投与前日および当日に甲状腺ブロックのためにヨウ化カリウム (総ヨウ素量として 60 mg) を内服させた。

Table 2 Study procedures in the Phase I clinical study of ¹²³I-IBF

Study items		Injection		Time after injection									
		Pre-inj.	↓	5 min	30 min	1 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	3.5 hr	6 hr	24 hr	1 wk
Safety evaluation	Vital signs	○		○		○			○		○	○	○
	Interview	○		○		○			○		○	○	○
	Hematological exam.	○										○	○
	Biochemical exam.	○										○	○
	Urinary exam.	○										○	○
Pharmacokinetics	Blood sampling					○	○		○		○	○	
	Urine collection			  									
	Whole-body imaging				○*			○			○	○	
Brain imaging (Dynamic SPECT)	Protocol A												
	Protocol B												

[hatched bar] : 3, 5, 10, 15, 30 min after ¹²³I-IBF injection

* : Only in Protocol A

4. 安全性の検討

本剤投与前および投与後 5 分, 1 時間, 3 時間, 6 時間, 24 時間および約 1 週間に理学的検査 (血圧, 脈拍数, 体温および呼吸数の測定), 診察 (身体所見および問診) を実施した。本剤投与前, 投与後 24 時間および約 1 週間に静脈採血および採尿を行い, 血液学的検査, 血液生化学的検査および尿検査を行った。試験手順を Table 2 に示す。

5. 体内薬物動態の検討

被験者は年齢に従って 4 群に分けた。さらに, 全身における放射能分布の検討を主としたプロトコル A (各群 1 例) および脳内放射能分布の検討を主としたプロトコル B (各群 2 例) に分け, 体内薬物動態の検討を行った (Table 1, 2)。なお, プロトコル A または B と特に明示していない項目については, 全被験者共通とした。また, すべての放射能測定値は検定日時に時間補正を行った。

(1) ウェル型シンチレーションカウンタのクロスキャリブレーションファクタ

既知濃度放射能の本剤 1 バイアルを希釈して得られたサンプルを, ウェル型シンチレーションカウンタ (以下, ウェルカウンタ) で計数し, その計測値と既知の放射能からウェルカウンタのクロスキャリブレーションファクタ (Wccf) を求めた。

(2) 静脈血中放射能の経時的変化

本剤投与後 3 分, 5 分, 10 分, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 6 時間および 24 時間に静脈から採血し, 全血 0.5 mL 中の放射能をウェルカウンタを用いて測定し, 得られた計測値に Wccf を乗じて静脈全血 1 mL 当たりの放射能量を求めた。この値に, 被験者の身長および体重から算出した循環血液量¹⁷⁾ を乗じ, 全身の血中放射能とし, 投与放射能で除して各時間点での静脈血中放射能を % 投与量 (以下, %ID) として求めた。

(3) 累積尿中排泄率

本剤投与後 0~2.5 時間, 2.5~6 時間および 6~24 時間に蓄尿し, 蓄積尿 0.1 mL 中の放射能をウェルカウンタを用いて測定し, 得られた計測値に Wccf および尿量に乗じて各時間点での尿中放射能量とし, 投与放射能量で除して累積尿中排泄率を %ID として求めた。

(4) 主要臓器における経時的放射能分布

1) データ収集および関心領域の設定

低エネルギー用汎用型コリメータを装着した東芝製 GCA90A を用い, 本剤投与後 30 分 (プロトコル A のみ), 2.5 時間, 6 時間および 24 時間に 20 cm/分のスキャン速度にて前面および後面から全身像を撮像した。

脳, 肺, 肝臓, 腎臓, 腹部, 胆嚢および眼球に

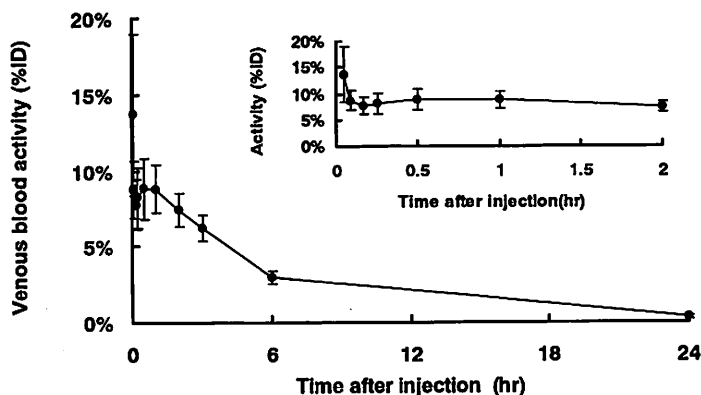


Fig. 2 Sequential change in radioactivity in the venous blood from 3 min to 2 hr (upper) and from 3 min to 24 hr after ^{123}I -IBF injection (lower) ($n=12$, Mean $\pm$ SD).

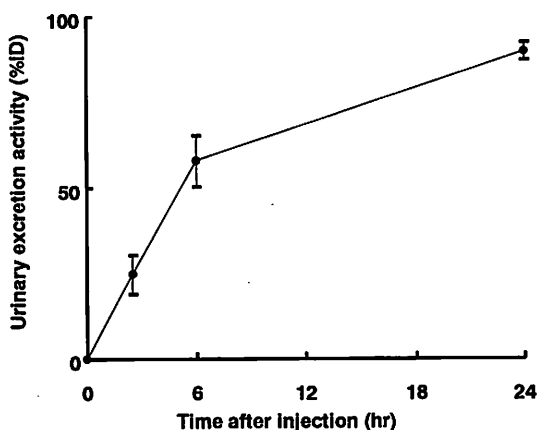


Fig. 3 Cumulative urinary excretion of radioactivity after ^{123}I -IBF injection ($n=12$, Mean $\pm$ SD).

対する関心領域 (以下, ROI) を設定した。

2) バックグラウンドの補正

線源がおかれていない状態で, 全身像用のベッドに対して前面および後面から撮像し, 得られた画像上に矩形 ROI を設定して画素当たりのカウントを求め, 全身像により求めた各臓器のカウントから減じた。

3) ベッドによる吸収補正

既知濃度の ^{123}I を線源とした円柱ファントム (容量: 2,996 mL) をベッド上に置き, 前面および後面から全身像と同じ条件で撮像した。前面像および後面像にファントムの大きさの ROI を設定し

て画素当たりのカウントを求め, 前面/後面の count/pixel 比を算出し, ベッドの吸収補正値を求めた。これをバックグラウンド補正後の後面像カウントに乗じた。

4) 全身像用シンチレーションカメラのクロスキャリブレーションファクタ算出

上記 3) で得られた前面像および後面像カウントとファントム内放射能から, 単位カウント当たりの放射能を求め, クロスキャリブレーションファクタ (Bccf) とした。

5) 主要臓器における経時的放射能分布率の算出

前述 2), 3) により補正した前面像および後面像の各臓器のカウントの加算平均に Bccf を乗じ, 各臓器の放射能量を求めた。

プロトコル A においては, 本剤投与後 30 分の視野全体の放射能を投与放射能 (ID) とした。また, プロトコル B においては, 投与後 2.5 時間の視野全体の放射能に上述 (3) で求めた投与後 2.5 時間点における尿中放射能量を加算して ID として, それぞれ各時間点における各臓器の放射能を ID で除して主要臓器における放射能分布を %ID として求めた。

6. 吸収線量の算出

プロトコル B では投与後 30 分における主要臓器の放射能分布が得られないため, プロトコル

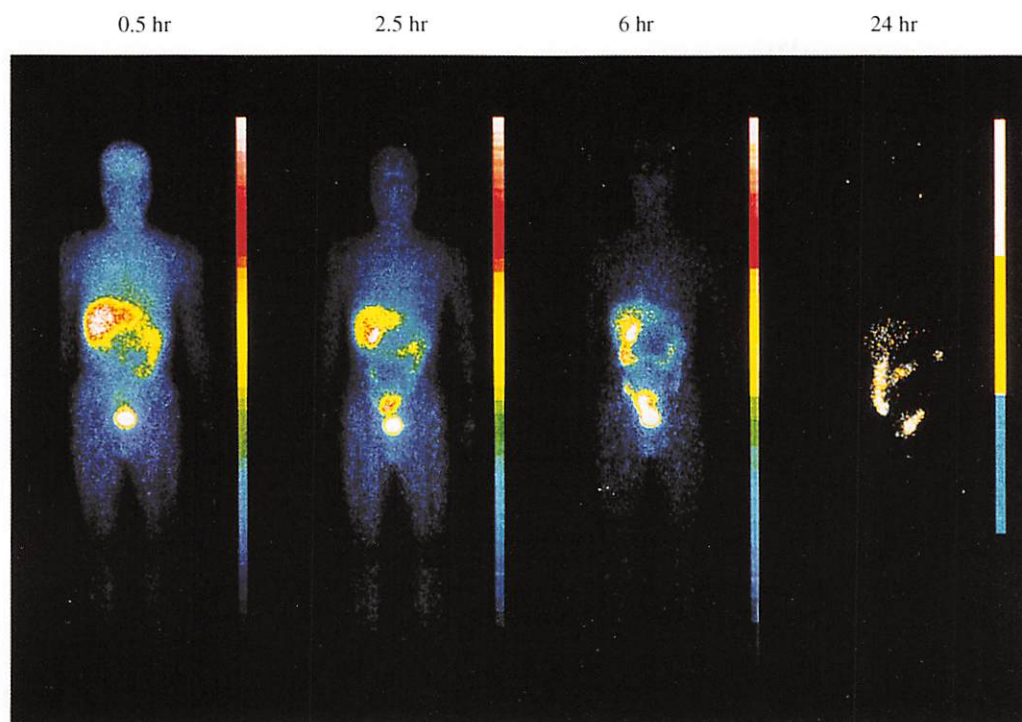


Fig. 4 Anterior whole-body images of a normal subject (34-year-old male) obtained at 0.5, 2.5, 6 and 24 hr after ¹²³I-IBF injection.

ル A を実施した被験者から得られた主要臓器 (眼球を除く), 静脈血中および尿中の経時的放射能分布を基に, 体内薬物動態モデルを設定して各臓器における累積放射能を求め, MIRD 法¹⁸⁾を用いて健常人における吸収線量を算出した。

眼球については, SPECT 画像上眼球への集積の程度にバラツキがみられたため, 2.5 時間以降はプロトコル B を含め全 12 例の値を用いた。また, 眼球への吸収線量はサルにおける検討で ¹²³I-IBF の色素上皮および毛様体への分布が報告されている点¹⁹⁾, ならびに, 脳血流 SPECT 製剤である ¹²³I-N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン (以下, ¹²³I-IMP) においても色素上皮, 網膜および脈絡膜への分布が報告されている点²⁰⁾ から, 本剤の眼球における分布様態が ¹²³I-IMP と同様であると考えられたため, 両者の眼球における %ID の比較および ¹²³I-IMP の吸収線量から本剤の

水晶体における吸収線量を推定した。

III. 結 果

1. 安全性の検討

本剤に起因すると考えられる自・他覚症状の変化および臨床検査値の異常変動はみられず, 理学的検査所見はいずれも生理的変動内で推移し, 本剤の安全性について問題となる点は認められなかった。

2. 体内薬物動態の検討

(1) 静脈血中放射能の経時変化

本剤投与後 3 分～24 時間における静脈血中放射能の経時変化を Fig. 2 に示す。静脈血中放射能は本剤投与後, 約 1 分の半減期で速やかに消失し, 投与後 10 分で $7.8 \pm 1.7\%ID$ となった後わずかに増加し, 30 分で $8.8 \pm 2.0\%ID$ となった。その後は約 226 分の半減期で再び減少し, 投与後 24

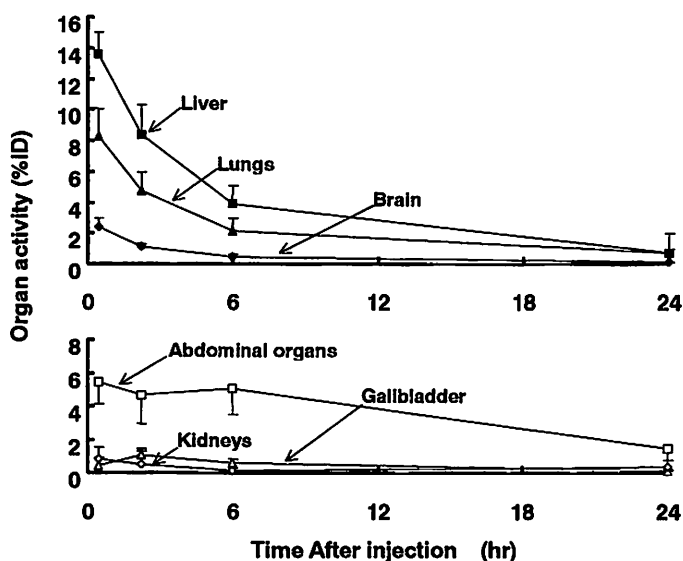


Fig. 5 Sequential change in radioactivity in the main organs after ^{123}I -IBF injection (0.5 hr: $n=4$; 2.5, 6 and 24 hr: $n=12$, Mean $\pm$ SD).

時間では $0.3 \pm 0.1\%$ ID であった。

(2) 累積尿中排泄率

累積尿中排泄率を Fig. 3 に示す。本剤の累積尿中排泄率は投与後 2.5 時間で $24.7 \pm 5.6\%$ ID, 6 時間で $57.9 \pm 7.5\%$ ID, 24 時間で $89.9 \pm 2.6\%$ ID であった。

(3) 主要臓器における経時的放射能分布

本剤投与後 30 分, 2.5 時間, 6 時間および 24 時間における全身像の 1 例を Fig. 4 に, 主要臓器における放射能分布の経時変化を Fig. 5 に示す。

脳全体における経時的放射能分布は, 投与後 30 分に $2.4 \pm 0.6\%$ ID, 2.5 時間に $1.1 \pm 0.2\%$ ID, 6 時間に $0.4 \pm 0.1\%$ ID および投与後 24 時間に $0.1 \pm 0.0\%$ ID であった。

肝臓および肺においてはそれぞれ投与後 30 分に $13.5 \pm 1.5\%$ ID および $8.2 \pm 1.8\%$ ID であったが, 投与後 24 時間にはそれぞれ $0.7 \pm 0.3\%$ ID および $0.6 \pm 1.3\%$ ID に低下した。

胆道系においては, 投与後 2.5 時間および投与後 6 時間の全身像に放射能分布がみられたが, 各時間点の胆嚢における放射能分布はそれぞれ 1.0

$\pm 0.3\%$ ID および $0.5 \pm 0.2\%$ ID とわずかであった。

腹部においては, 投与後 30 分に $5.4 \pm 0.9\%$, 投与後 6 時間においても $5.0 \pm 1.5\%$ ID と高値であったが, 投与後 24 時間には $1.4 \pm 1.0\%$ ID に低下した。

なお, 甲状腺の描出は, いずれの時間点においても認められなかった。

眼球においては, 本剤投与後 3~3.5 時間に撮像された動態脳 SPECT²¹⁾ に放射能分布が認められた。眼球における放射能分布率の平均値および最大値を Table 3 に示す。放射能分布のピークは被験者全例で投与後 6 時間であった。この時間点における放射能分布は平均で $0.0048 \pm 0.0038\%$ ID, 最大でも 0.011% ID とごくわずかであった。

3. 吸収線量の算出

プロトコール A を実施した被験者から得られたデータに基づき, MIRD 法を用いて算出した本剤の吸収線量を Table 4 に示す。

膀胱壁に対する値が 0.14 mGy/MBq と最も高く, 他の臓器に対する値はいずれも 0.05 mGy/MBq より低かった。

Table 3 Biodistribution of ¹²³I-IBF in eyes

Time after injection	N	Mean (%ID)	Maximum (%ID)
0.5 hr	4	0.0000 ± 0.0000	0.0000
2.5 hr	12	0.0020 ± 0.0028	0.0080
6 hr	12	0.0048 ± 0.0038	0.011
24 hr	12	0.0020 ± 0.0025	0.0090

Table 4 Absorbed dose of ¹²³I-IBF

Organ	Mean (mGy/MBq)
Brain	0.0039
Thyroid	0.0032
Heart	0.0076
Lungs	0.012
Liver	0.014
Spleen	0.0041
Gallbladder wall	0.0091
Small intestine	0.013
Large intestine wall, upper	0.024
Large intestine wall, lower	0.030
Kidneys	0.0084
Red marrow	0.0043
Bone surface	0.0070
Testes	0.0060
Ovaries	0.012
Urinary bladder	0.14
Total body	0.0054

水晶体の吸収線量は、眼球における放射能の滞留時間が平均値で ¹²³I-IMP の 1/40、最大値で 1/20 を超えないと考えられたことから、¹²³I-IMP における報告値である 0.116 mGy/MBq²⁰⁾ に対して平均で 1/40、最大で 1/20 以下、すなわち 0.0029 ~ 0.0058 mGy/MBq を超えない値と推定された。

IV. 考 察

1. 安全性の検討

本剤に起因すると考えられる副作用はみられず、本剤の安全性に問題はないと考えられた。

2. 体内薬物動態の検討

(1) 静脈血中放射能の経時的変化

本剤投与後静脈血中放射能は速やかに消失し、投与後 10 分で 7.8 ± 1.7%ID と一旦減少した後、30 分で 8.8 ± 2.0%ID に一時的に上昇した (Fig. 2)。

これは、早期の体循環において本剤が肝臓を主とする各臓器または組織に取り込まれた後に代謝され²²⁾、その代謝物が再び静脈血中に放出されたことによると推察された。なお、その後の血中放射能は徐々に減少し投与後 24 時間では 0.3 ± 0.1%ID とわずかになった。

(2) 累積尿中排泄率

本試験では静脈内投与後 24 時間で、全例において、投与放射能の大部分 (約 90%) が尿中に排泄されたことから、本剤の主排泄経路は腎・尿路系であると考えられた (Fig. 3)。

健常人における主排泄経路は、Mozley らの報告¹⁴⁾ によれば 7 例中 5 例が腎・尿路系、残り 2 例が肝・胆道系であった。本試験においても投与後 6 時間に胆道系へ排泄された放射能が全身像に描出されており、わずかながら肝・胆道系への排泄もあることが示唆された。van Dyck ら²³⁾ の報告によれば 7 例全例とも主排泄経路は腎・尿路系であり、Mozley らの 2 例は個人差によるものと考えられる。

(3) 主要臓器における経時的放射能分布

本剤投与後放射能が集積する主要な臓器は、肝臓および肺であったが、いずれも投与後 30 分以降、放射能は徐々に減少し、問題となる放射能の滞留を示す臓器はみられなかった (Fig. 4, 5)。

3. 吸収線量の算出

(1) 主要臓器における吸収線量

今回算出された吸収線量 (Table 4) は、Mozley らや van Dyck らの報告^{14,23)} に比し、膀胱壁に対する値が高く、他の臓器に対する値が低かった。これは、前述のとおり本試験では投与後 24 時間における累積尿中排泄率の平均値が約 90%ID と彼らの報告よりも高かったためと考えられた。

水晶体の吸収線量は、¹²³I-IMP との比較から本剤 167 MBq 投与により 0.48 ~ 0.97 mGy を超えることはないと推定された。この値は、確定的影響である水晶体混濁を惹起する吸収線量 (急性被曝で 0.5 ~ 2 Gy²⁴⁾) よりも十分に低く、確定的影響に関して問題にならないと考えられた。

本剤の単位放射能当たりの吸収線量は、いずれ

の臓器も ^{123}I -IMP をはじめとする既存の放射性医薬品²⁵⁻²⁷⁾と同等以下であり、問題となる吸収線量ではないと考えられた。

(2) 甲状腺における吸収線量

本試験では被験者全例で甲状腺ブロックを実施し、甲状腺での吸収線量は平均 0.0032 mGy/MBq であった (Table 4)。甲状腺ブロック未施行時の吸収線量を、①本剤中の遊離ヨードは 2%、②遊離ヨードの投与後早期の甲状腺摂取率は 10%、③甲状腺における生物学的半減期は 24 時間、④甲状腺以外の滞留時間は変わらないと仮定し計算すると、0.028 mGy/MBq (4.7 mGy/167 MBq) となった。この値は甲状腺ブロック施行時の約 9 倍であり、また、この吸収線量はヨウ化ナトリウム (^{123}I) カプセルによる甲状腺吸収線量 13 mGy²⁸⁾ (3.7 MBq 投与、摂取率 25% の場合) の約 1/3 に相当する。甲状腺ブロックによって、甲状腺への放射能集積を低減できたと考えられることから、甲状腺ブロックの必要性が示唆された。

以上、本剤の第 1 相臨床試験の結果、問題となるような放射能の集積や滞留はみられず、本剤の体内分布に基づき算出された吸収線量は、既存の脳血流シンチグラフィ用薬剤と同等以下であったことから、本剤の安全性、体内薬物動態および吸収線量に問題となる点はないことが示された。

文 献

- 1) Kung MP, Kung HF, Billings J, Yang Y, Murphy RA, Alavi A: The characterization of IBF as a new selective dopamine D-2 receptor imaging agent. *J Nucl Med* 1990; 31: 648-654.
- 2) Murphy RA, Kung HF, Kung MP, Billings J: Synthesis and characterization of iodobenzamide analogues: Potential D-2 dopamine receptor imaging agents. *J Med Chem* 1990; 33: 171-178.
- 3) Al-Tikriti MS, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Sybirska E, Zoghbi SS, Laruelle M, et al: Comparison of three high affinity SPECT radiotracers for the dopamine D2 receptor. *Nucl Med Biol* 1994; 21: 179-188.
- 4) Rinne JO, Laihinien A, Rinne UK, Nägren K, Bergman J, Ruotsalainen U: PET study on striatal dopamine D2 receptor changes during the progression of early Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 134-138.
- 5) Brooks DJ: PET studies on the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43 (Suppl 6): S6-S16.
- 6) Rinne UK, Laihinien A, Rinne JO, Nägren K, Bergman J, Ruotsalainen U: Positron emission tomography demonstrates dopamine D2 receptor supersensitivity in the striatum of patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5: 55-59.
- 7) Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ, et al: Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ^{11}C -raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 184-192.
- 8) van Royen E, Verhoeff NF, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA, Janssen AG: Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy: Diminished striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by ^{123}I -IBZM single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993; 50: 513-516.
- 9) Brücke T, Wöber Ch, Podreka I, Wöber-Bingöl C, Asenbaum S, Aull S, et al: D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 513-518.
- 10) Kung HF, Pan S, Kung MP, Billings J, Kasliwal R, Reilly J, et al: *In vitro* and *in vivo* evaluation of [^{123}I] IBZM: A potential CNS D-2 dopamine receptor imaging agent. *J Nucl Med* 1989; 30: 88-92.
- 11) Nadeau SE, Couch MW, Devane CL, Shukla SS: Regional analysis of D2 dopamine receptors in Parkinson's disease using SPECT and iodine-123-iodobenzamide. *J Nucl Med* 1995; 36: 384-393.
- 12) Kung HF, Alavi A, Chang W, Kung MP, Keyes JW Jr, Velchik MG, et al: *In vivo* SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: initial studies with iodine-123-IBZM in humans. *J Nucl Med* 1990; 31: 573-579.
- 13) Laruelle M, van Dyck C, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Charney DS, et al: Compartmental modeling of iodine-123-iodobenzofuran binding to dopamine D2 receptors in healthy subjects. *J Nucl Med* 1994; 35: 743-754.
- 14) Mozley PD, Stubbs JB, Kung HF, Selikson MH, Stabin MG, Alavi A: Biodistribution and dosimetry of iodine-123-IBF: A potent radioligand for imaging the D2 dopamine receptor. *J Nucl Med* 1993; 34: 1910-1917.
- 15) Wong DF, Wagner HN Jr, Dannals RF, Links JM, Frost JJ, Ravert HT, et al: Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* 1984; 226: 1393-1396.

- 16) Buck A, Westera G, Sutter M, Albani C, Kung HF, vonSchulthess GK: Iodine-123-IBF SPECT evaluation of extrapyramidal diseases. *J Nucl Med* 1995; 36: 1196-1200.
- 17) 藤田達士: 循環血液量、呼吸と循環 1970; 18: 13-24.
- 18) MIRD pamphlet No. 11, Society of Nuclear Medicine, New York, 1975: 5.
- 19) Billings JJ, Guo YZ, Kung MP, Kung HF: Localization of IBF as a D-2 dopamine receptor imaging agent in nonhuman primates. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 1146-1153.
- 20) Holman BL, Zimmerman RE, Schapiro JR, Kaplan ML, Jones AG, Hill TC: Biodistribution and dosimetry of N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine in the primate. *J Nucl Med* 1983; 24: 922-931.
- 21) 米倉義晴, 定藤規弘, 土田龍郎, 植松秀昌, 中村聡, 大西良浩, 他: ドパミン D₂ 受容体イメージング剤 ¹²³I-IBF の第 1 相臨床試験 (第 2 報)——脳内薬物動態およびその定量法の検討——. 核医学 1999; 36: 155-168.
- 22) 松本博樹, 田中昭広, 鈴木徳昭, 近藤 進, 東真, 米倉義晴: ¹²³I-IBF のヒトにおける代謝に関する検討. 核医学 1999; 36: 169-177.
- 23) van Dyck CH, Seibyl JP, Stubbs JB, Zoghbi S, Wisniewski G, Baldwin RM, et al: Human biodistribution and dosimetry of the SPECT D₂ dopamine receptor radioligand [¹²³I]IBF. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 9-16.
- 24) ICRP 1990 年勧告—その要点の考え方—. 草間朋子編, 日刊工業新聞社, 東京, 1991: 165-174.
- 25) インビボ放射性医薬品添付文書集. (社) 日本アイソトープ協会, 東京, 1996: 116-118.
- 26) インビボ放射性医薬品添付文書集. (社) 日本アイソトープ協会, 東京, 1996: 128-129.
- 27) 久保敦司, 中村佳代子, 塚谷泰司, 三宮敏和, 清水正三, 横山邦彦, 他: ^{99m}Tc-ECD の第 1 相臨床試験. 核医学 1992; 29: 1019-1027.
- 28) MIRD/Dose Estimate Report No. 5. *J Nucl Med* 1975; 16: 857-860.

Summary

Phase 1 Clinical Study of ¹²³I-IBF, a New Radioligand for Evaluating Dopamine D₂ Receptor with SPECT (I); Biodistribution and Dosimetry

Yoshiharu YONEKURA*, Norihiro SADATO*, Tatsuro TSUCHIDA**, Hidemasa UEMATSU**, Satoshi NAKAMURA*, Kazutaka YAMAMOTO** and Yasushi ISHII**

*Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical University

**Department of Radiology, Fukui Medical University

A Phase 1 clinical study of ¹²³I-IBF, (S)-5-iodo-7-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]carboxamido-2,3-dihydrobenzofuran, developed for evaluation of dopamine D₂ receptor (D₂-R) with SPECT, was performed in 12 healthy male volunteers. No side effects due to ¹²³I-IBF (i.v. 167 MBq) injection were observed. In sequential whole-body images, the radioactivity was distributed mainly in the liver, lungs and brain, and decreased gradually. No significant retention of radioactivity was seen in any organ at 24 hr

after injection. The absorbed dose of ¹²³I-IBF, calculated based on the whole-body pharmacokinetics, was equal to or less than those of other brain perfusion imaging agents. No significant problems were observed in terms of the safety, pharmacokinetics or absorbed dose of ¹²³I-IBF.

Key words: ¹²³I-IBF, Dopamine D₂ receptor, Biodistribution, Dosimetry, Single photon emission computed tomography.