

ドパミン D<sub>2</sub> 受容体イメージング剤 <sup>123</sup>I-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——

米倉 義晴  
中村 聰

定藤 規弘  
大西 良浩

土田 龍郎  
山本 和高

植松 秀昌  
石井 靖

核医学第 36 卷第 2 号別刷  
(1999 年 2 月発行)

## 〈技術報告〉

# ドパミン D<sub>2</sub> 受容体イメージング剤 <sup>123</sup>I-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——

米倉 義晴\* 定藤 規弘\* 土田 龍郎\*\* 植松 秀昌\*\*  
中村 聰\* 大西 良浩\*\*\* 山本 和高\*\* 石井 靖\*\*

**要旨** 健常成人男子 12 例を対象とした (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 (<sup>123</sup>I) (<sup>123</sup>I-IBF) 注射液(以下、本剤)の第 1 相臨床試験において、本剤の脳内薬物動態を検討した。本剤の特異的結合を示す定量的指標である線条体／前頭葉カウント比 (-I) (SI/Fc-I) は、本剤投与後 90~120 分および 180~210 分にそれぞれ  $1.81 \pm 0.19$  および  $2.21 \pm 0.39$  であった。これらの時間点における SI/Fc-I は、動脈採血に基づく入力関数および 3-コンパートメントモデル解析から得られた分布容積比による結合能 (Vd 比-I) と良好な相関を示した。また、線条体および参照領域の時間-放射能曲線を用いて曲線近似法から求めた本剤のドパミン D<sub>2</sub> 受容体 (D<sub>2</sub>-R) 結合能 (BP<sub>R</sub>) も、Vd 比-I と良好な相関を示した。一定の形状の関心領域を用いるテンプレート ROI は、フリーハンドで設定した ROI に比べ、術者内または術者間の再現性が良好であった。以上のことから SPECT を用いて非侵襲的かつ簡易的に D<sub>2</sub>-R 結合能を評価できることが示され、本剤は D<sub>2</sub>-R 結合能の評価に適した放射性薬剤であると考えられた。

(核医学 36: 155-168, 1999)

## I. はじめに

健常成人男子志願者 12 例を対象とした (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 (<sup>123</sup>I) (<sup>123</sup>I-IBF) 注射液(以下、本剤)の第 1 相臨床試験(以下、本試験)を実施し、本剤の体内薬物動態およ

び吸収線量に問題となる点はみられなかったことを第 1 報<sup>1)</sup>にて報告した。

本報では、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体(以下、D<sub>2</sub>-R)に特異的親和性を有する放射性薬剤としての本剤の脳内薬物動態の特性について報告する。加えて、1 回静態脳 SPECT により簡易的に算出した定量的指標、参照領域の放射能を用いたコンパートメント解析および一定の形状の関心領域 (ROI)(以下、テンプレート ROI)を用いる妥当性について検討したので報告する。

## II. 対象および方法

### 1. 対象

本試験の対象は、本試験の試験薬剤、目的および内容について十分な説明を受け、文書により試

\* 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

\*\*\* 日本メジフィジックス株式会社

受付：10 年 10 月 1 日

最終稿受付：10 年 12 月 25 日

別刷請求先：兵庫県西宮市六湛寺町 9-8

三井生命ビル (☎ 662-0918)

日本メジフィジックス株式会社学術部

大 西 良 浩

験参加に同意した健常成人男子志願者 12 名である<sup>1)</sup>。平均年齢は 45.1±11.7 歳(28~61 歳)であった。

## 2. 試験薬剤

本剤(開発コード: NMA85, 日本メジフィジック社製)は  $^{123}\text{I}$ -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)を含む注射剤であり、比放射能は 8.88 GBq/ $\mu\text{mol}$  である。

## 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。

## 4. 脳内放射能濃度の測定

### (1) データ収集および再構成等

低エネルギー用超高分解能ファントームコリメータを装着した東芝社製 GCA9300A/HG を用いて、12 例中 8 例においては本剤投与後 0~60 分に動態脳 SPECT を施行し(以下、早期動態脳 SPECT), 12 例全例で投与後 60~120 分および 180~210 分に動態脳 SPECT を施行した。なお、頭部の設定は OM ラインに平行にし、収集エネルギー ウィンドウは 159 keV±10%, 収集マトリックスは 128×128 (1.72 mm/pixel), 収集角度 360°(120°×3 検出器)の連続回転モードとし、1 フレームにつき本剤投与後 60 分までは 2 分間収集、それ以降は 4 分間収集とした。

前処理フィルタおよび再構成フィルタにそれぞれ Butterworth フィルタ(order 8, cut off 周波数 0.7 cycles/cm)および Ramp フィルタを用いて画像を再構成した。なお、散乱線補正は行わず、吸収補正是頭部(皮)に沿った輪郭抽出マップを設定し、Chang(減衰係数 0.07 cm<sup>-1</sup>)の方法を用いた。再構成マトリックスは 128×128 (1.72 mm/pixel), スライス厚は 3.4 mm とした。

1 回静態脳 SPECT により簡易的に定量的指標を算出するために、投与後 90~120 分および 180~210 分の SPECT データを加算した脳 SPECT 像(以

下、それぞれ SPECT90<sub>M</sub> および SPECT180<sub>M</sub>)を作製した。

### (2) MRI を用いた関心領域の設定

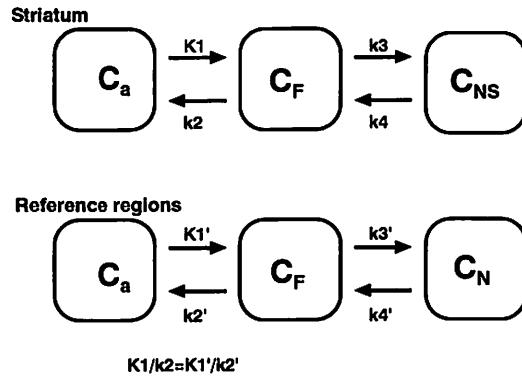
全例で本剤投与前日または翌日に脳 MRI T1 強調像を 1 回撮像し(GE 社製 Signa 1.5 テストラ, SPGR 法), 画像解析ソフト(旭化成情報システム株式会社製 Dr.View Version 4.0)および画像処理装置(SUN Microsystems Computer Company 製 SPARK Station 5 model 110)を用いて、3 次元的に SPECT90<sub>M</sub> および SPECT180<sub>M</sub> と重ね合わせた。

SPECT 像上で線条体が最も高いカウントを示すスライスを中心として 5 スライスを選択し、対応する MRI 像のスライス上で線条体に関心領域(以下、ROI)を設定した。参照領域となる前頭葉および後頭葉については、上記 5 スライスの中からそれぞれ投与後早期の SPECT カウントが高い 2 スライスを選択し、対応する MRI 像のスライス上で ROI を設定した。これらの ROI(以下、MRI-SPECT ROI とする)を SPECT 像上にコピーした。各フレームごとの ROI 内における放射能(counts/min)はガンマカメラ感度(0.048 kBq/cpm)で補正し、放射能濃度(kBq/mL)に換算した。ガンマカメラ感度は、既知濃度の  $^{123}\text{I}$  溶液を満たした円筒ファントム(直径 16 cm)の SPECT 像から求めた。

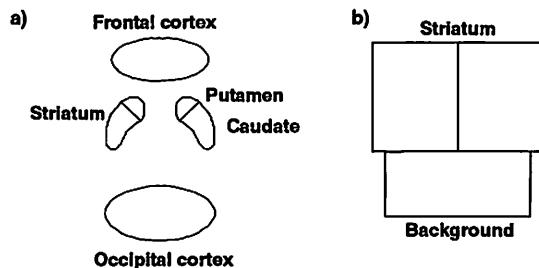
## 5. 分布容積比と 1 回静態脳 SPECT による定量的指標の算出

### (1) 動脈血漿中の放射能濃度測定

本剤投与後 15 秒, 30 秒, 45 秒, 60 秒, 75 秒, 90 秒, 105 秒, 2 分, 2.5 分, 3 分, 5 分, 10 分, 15 分, 30 分, 45 分, 60 分, 120 分, 180 分および 210 分の各時間点において、動脈採血を早期動態脳 SPECT を施行した 8 例に実施した。得られた血漿をシクロヘキサンを用いて抽出し、脂溶性分画に含まれる放射能濃度(kBq/mL)(以下、脂溶性放射能)の経時的变化から、本剤の脳内への入力関数を求めた。この際、シクロヘキサンによる  $^{123}\text{I}$ -IBF の脂溶性分画への回収率を薄層クロマトグラフ法(TLC)による分析結果との比較により算出し、この値を用いて脂溶性分画に含まれる



**Fig. 1** Three-compartment model for the striatum and reference regions. The former consists of the arterial plasma ( $C_a$ ), free ligand ( $C_F$ ), non-specifically and specifically bound compartments ( $C_{NS}$ ). The latter consists of  $C_a$ ,  $C_F$  and non-specifically bound compartments ( $C_N$ ).  $K_1$  to  $k_4$  and  $K_1'$  to  $k_4'$  are the rate constants describing the ligand exchange between the compartments. It is assumed that  $K_1/k_2 = K_1'/k_2'$ .



**Fig. 2** a: Shapes of the template regions of interest (ROI), b: Rectangular ROIs for Net Binding Index.

放射能の補正を行った。

## (2) 分布容積比による結合能の算出

前項で求めた入力関数と投与後 0~120 分および 180~210 分の線条体および参照領域における時間一放射能曲線の曲線近似を行い、Fig. 1 に示す 3-コンパートメントモデルの各速度定数を算出した。参照領域の  $K_1'/k_2'$  比を線条体の  $K_1/k_2$  値として固定した。得られた速度定数から、線条体および参照領域の分布容積(以下、Vd)およびこれらの比(-1)(以下、Vd 比-1)を求めた [Vd =

$K_1/k_2 (1 + k_3/k_4)$ ]。以下、参照領域を前頭葉とした場合は  $Vd(St)/Vd(Fc) - 1$ 、後頭葉とした場合は  $Vd(St)/Vd(Oc) - 1$  とする。

## (3) 1 回静態脳 SPECT による定量的指標の算出

SPECT90<sub>M</sub> および SPECT180<sub>M</sub> に MRI-SPECT-ROI を設定し、得られた放射能濃度 (kBq/mL) を Appendix A に示す式に代入して、1 回静態脳 SPECT による定量的指標を線条体／参照領域カウント比(-1)(以下、St/Rf-1)として算出した。以下、参照領域を前頭葉とした場合は St/Fc-1、後頭葉とした場合は St/Oc-1 とする。

## 6. 参照領域の放射能を用いたコンパートメント解析の検討

Lammertsma らは、線条体における D<sub>2</sub>-R 結合能の算出において、線条体と参照領域の放射能を同時に用いることでモデルの数式から入力関数を消去し、動脈血漿中放射能の測定を省略する曲線近似法を報告している<sup>2)</sup>。この方法に従って求めた線条体 D<sub>2</sub>-R 結合能(以下、BP<sub>R</sub>)と前項で求めた Vd 比-1 とを、早期動態脳 SPECT を施行した 8 例において比較した。BP<sub>R</sub> の算出には投与後 0~120 分の動態脳 SPECT データを用いた。

さらに、この方法において、SPECT データ収集時間を短縮できるか検討するため、投与後 100~120 分の脳 SPECT 像(以下、SPECT100<sub>M</sub>)データと投与直後から 20 分、30 分または 45 分までの各動態脳 SPECT データとを組み合わせて BP<sub>R</sub> を算出し、それぞれを Vd 比-1 と比較した。

## 7. テンプレート ROI の検討

ROI の設定方法に起因する系統的な差異を軽減し、本試験で得られた健常例の核医学データを多施設共同研究において共用するため、以下の手順に従って ROI の作製および設定を行い、得られた定量的指標の評価を行った。

### (1) テンプレート ROI の作製および設定

1 例ごとに SPECT90<sub>M</sub> において、線条体のカウントが最も高いスライスを中心として OM ラインに平行な厚さ 10 mm の断層像を作製した。各断層像を最高ピクセルカウント 50% でカットオフ

した後、線条体部の総カウントが一定となるようにスケールを基準化した。カウントの重心を合わせて各断層像を加算し、12例の平均集積画像を作製した。

平均集積画像の最高ピクセルカウント20%等高線をROIの辺縁として線条体ROIを設定し、得られた線条体ROI(1線条体あたり $5.56\text{ cm}^2$ )を各被験者のMRI像および脳の解剖図譜<sup>3)</sup>を参考に尾状核および被殻(それぞれ $1.89\text{ cm}^2$ および $3.67\text{ cm}^2$ )に分割した。また、楕円形のROIを前頭葉および後頭葉ROI(それぞれ $15.3\text{ cm}^2$ および $21.8\text{ cm}^2$ )として作製した(Fig. 2a)。

#### (2) テンプレートROIを用いた定量的指標の算出

SPECT<sub>90M</sub>およびSPECT<sub>180M</sub>において、線条体のカウントが最も高いスライスを中心として3スライスを加算し、OMラインに平行な厚さ10.2mmの断層像を作製した。この加算画像上に前項で作製したテンプレートROIを設定し、SPECT<sub>90M</sub>およびSPECT<sub>180M</sub>における各ROI内の総カウントを直線で補間し、投与後120分および180分を中心とする放射能濃度(counts/pixel)を算出した(以下、それぞれ2H-Dataおよび3H-Data)。これらの値をAppendix Aに示す各式に代入し、St/Rf-1等の定量的指標を算出した。

#### (3) テンプレートROIの再現性評価

フリーハンドで線条体、前頭葉および後頭葉領域にROIを設定し(以下、マニュアルROI)、各々のROIを用いて得られる定量的指標の術者内および術者間におけるテンプレートROIの再現性を評価した。すなわち、無作為に抽出した4例のSPECT<sub>90M</sub>を用い、4名の術者が設定方法に関して予め打ち合わせを行うことなく、日を変えて3回テンプレートROIおよびマニュアルROIを設定した。各ROIより得られたSt/Rf-1のばらつきを分散分析し、術者内、術者間およびSPECT画像間の分散に分解し、各ROIの分散比に対してF検定を行い両者の差を検定した。また、得られた分散を標準化するため、下記の式(1)および(2)を用いて術者内および術者間の分散から変動係数

(CV)を算出し、術者内CVと術者間CVから式(3)を用いて実用上想定されるCV(net CV)を算出した。

$$\text{術者内 CV} = \sqrt{\text{(術者内分散)}} / (\text{平均値}^*) \quad (1)$$

$$\text{術者間 CV} = \sqrt{\text{(術者間分散)}} / \sqrt{12} / (\text{平均値}^*) \quad (2)$$

\* 平均値は全観測数の平均とした( $n=96$ ; 4術者×3回×2種ROI×4画像)

$$\text{Net CV} = \sqrt{(\text{術者内 CV})^2 + (\text{術者間 CV})^2} \quad (3)$$

#### 8. Net Binding Indexの算出

SPECT画像の空間分解能に起因する系統的な差異を軽減することを目的にNet Binding Index(以下、NBI)を試案した。NBI算出のため、左右線条体およびバックグラウンドにそれぞれ $57\text{ mm} \times 46\text{ mm}$ および $34\text{ mm} \times 77\text{ mm}$ の矩形のROI(それぞれ $26.2\text{ cm}^2$ および $26.2\text{ cm}^2$ )を作製した(Fig. 2b)。線条体のカウントが最も高いスライスを中心とした15スライスを加算して厚さ約51mmの断層像を作製し、この上にROIを設定した。

テンプレートROIを用いた定量的指標の算出と同様にして2H-Dataおよび3H-Dataを求め、Appendix Aに示す式に代入してNBIを算出した。

#### 9. 加齢と受容体結合との関係

テンプレートROIを用いて得られたSt/Rf-1、前項にて求めたNBIおよび投与後0~120分の動態脳SPECTデータを用いて算出したBPRについて、加齢との比較を行った。

#### 10. 統計学的検定

相関の有意性はPearsonの相関係数を用いて検定し、独立した2群の等分散性はF検定を用いて検定した。有意水準は5%とした。

### III. 結 果

#### 1. 脳内放射能の経時的变化

本剤投与後の経時的脳SPECT像を30~60分の最大放射能および各時間点の最大放射能に至適表示レベルを合わせ(それぞれunified scaleおよびnormalized scale)、Fig. 3の上段および下段に示す。いずれにおいても本剤の特異的結合部位で

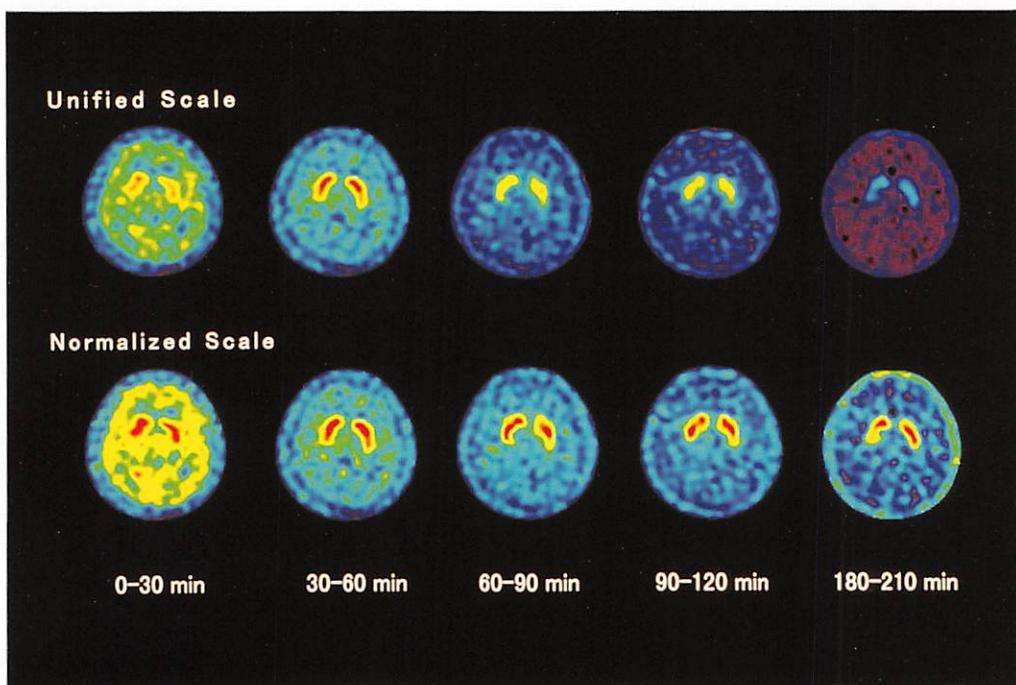


Fig. 3 Sequential transaxial brain SPECT images of a normal subject (30-year-old male) following the injection of <sup>123</sup>I-IBF (167 MBq). The data were acquired using a triple-head SPECT system (GCA9300A/HG, Toshiba) equipped with super-high-resolution fanbeam collimators. A Butterworth filter (order 8, cut-off 0.7 cycles/cm) was used as a prefilter, and attenuation correction was performed by Chang's method ( $0.07 \text{ cm}^{-1}$ ). The matrix size was  $128 \times 128$  (1.72 mm/pixel) and slice thickness was 10.4 mm. The color scales are unified in the upper line, being adjusted to the 30–60 min image (unified scale), and those in the lower line are normalized to the maximum count in each SPECT image (normalized scale).

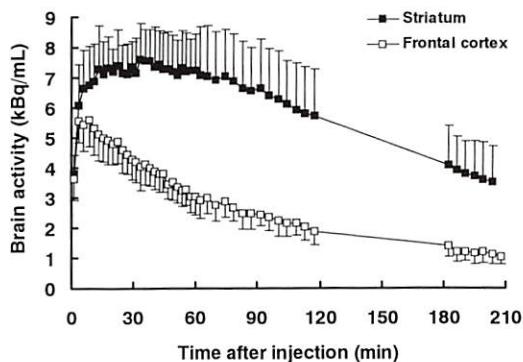


Fig. 4 Time-activity curves in the striatum and frontal cortex regions after the injection of <sup>123</sup>I-IBF (0–60 min: n = 8; 60–120 min and 180–210 min: n = 12; Mean  $\pm$  SD).

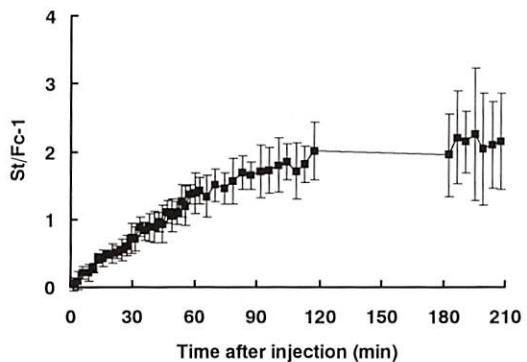


Fig. 5 Sequential change in the striatum-to-frontal ratios (-1) after the injection of <sup>123</sup>I-IBF (0–60 min: n = 8; 60–120 min and 180–210 min: n = 12; Mean  $\pm$  SD).

ある線条体と特異的結合がきわめて小さく非特異的結合がほとんどを占める領域である大脳皮質等の放射能分布のコントラストは経時に明確になった。

線条体および前頭葉における時間一放射能曲線をFig. 4に示す。線条体におけるカウントは投与後約10~60分に最大となった後、徐々に減少し、投与後90~120分および180~210分でそれぞれ $6.12 \pm 1.55$  kBq/mLおよび $3.70 \pm 1.16$  kBq/mLとなった。一方、前頭葉におけるカウントは投与後10分以内に最大となった後速やかに減少し、投与後90~120分および180~210分でそれぞれ $2.18 \pm 0.53$  kBq/mLおよび $1.16 \pm 0.37$  kBq/mLとなつた。すなわち、線条体からの放射能の洗い出しあは、前頭葉より緩徐であった。

なお、線条体における最大集積率は平均で $0.0050 \pm 0.00066\%$ 投与量/mL(以下、%ID/mL)であった。

$St/Fc-1$ の経時的变化をFig. 5に示す。 $St/Fc-1$

は経的に上昇し、投与後90~120分および180~210分にそれぞれ $1.81 \pm 0.19$ および $2.21 \pm 0.39$ であった。

## 2. 分布容積比と1回静態脳SPECTによる定量的指標との関係

動脈血漿中の脂溶性放射能の経時的变化をFig. 6に、また線条体および参照領域におけるVdならびにVd比-1をTable 1に示す。時間経過に伴って動脈血中放射能は速やかに減少した。動脈採血および早期動態脳SPECTを施行した8例において、線条体、前頭葉および後頭葉におけるVd(平均±標準偏差)はそれぞれ $6.93 \pm 1.29$ ,  $2.71 \pm 0.34$ および $2.71 \pm 0.30$ であった。これらのVd比-1、すなわち $Vd(St)/Vd(Fc)-1$ および $Vd(St)/Vd(Oc)-1$ は、それぞれ $1.54 \pm 0.20$ および $1.54 \pm 0.23$ であった。なお、各被験者のVd比-1をAppendix Bに示す。

$St/Rf-1$ とVd比-1の関係をFig. 7に示す。本剤投与後90~120分および180~210分の時間

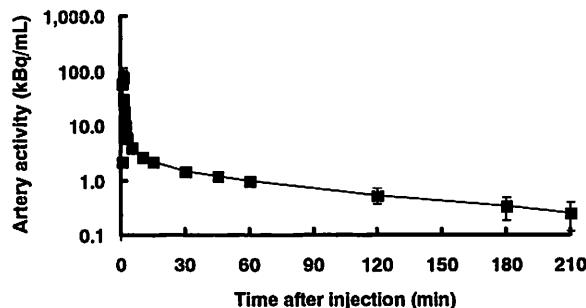


Fig. 6 Sequential change in lipophilic activity in the arterial plasma after the injection of  $^{123}\text{I}$ -IBF (0~210 min, n=8).

Table 1 Distribution volumes of the striatum and reference regions

	Distribution volume (Vd)	Distribution volume ratio
Striatum	$6.93 \pm 1.29$	$Vd(St)/Vd(Fc)-1^*$ $1.54 \pm 0.20$
Frontal cortex	$2.71 \pm 0.34$	$Vd(St)/Vd(Oc)-1^*$ $1.54 \pm 0.23$
Occipital cortex	$2.71 \pm 0.30$	(n=8, Mean±SD)

\* Vd(St), Vd(Fc) and Vd(Oc); Distribution volumes of the striatum, the frontal and occipital cortices, respectively.

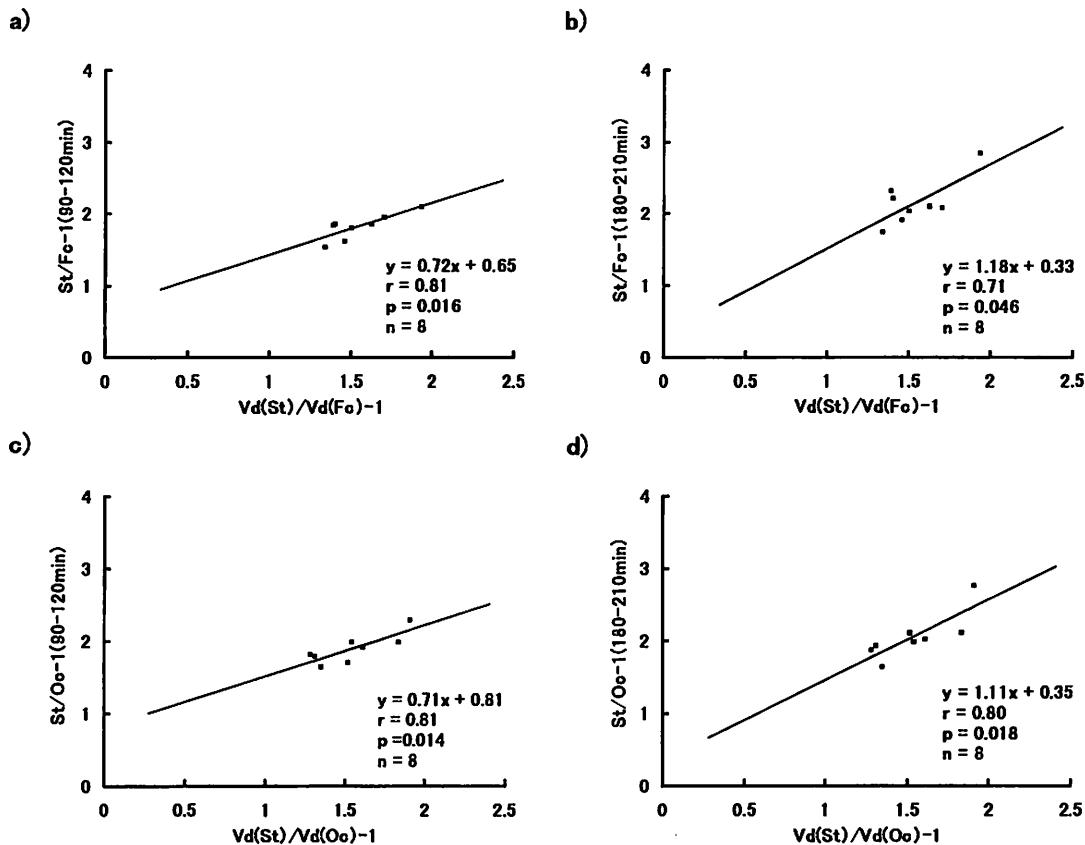


Fig. 7 Correlation between SPECT count ratio ( $-1$ ) (vertical axis) (striatum to frontal cortex; a, b and striatum to occipital cortex; c, d) based on the data obtained at 90–120 min (a, c) and 180–210 min (b, d) after the injection of <sup>123</sup>I-IBF, and distribution volume (Vd) ( $-1$ ) (horizontal axis) estimated by three-compartment model using arterial curves as input function. St: Striatum; Fc: Frontal cortex; Oc: Occipital cortex

点において、 $St/Fc-1$  は  $Vd(St)/Vd(Fc)-1$  と良好な相関を示し ( $r=0.81$ ,  $p=0.016$  および  $r=0.71$ ,  $p=0.046$ )、また、同様に  $St/Oc-1$  も  $Vd(St)/Vd(Oc)-1$  と良好な相関を示した ( $r=0.81$ ,  $p=0.014$  および  $r=0.80$ ,  $p=0.018$ )。

### 3. 参照領域の放射能を用いたコンパートメント解析の検討

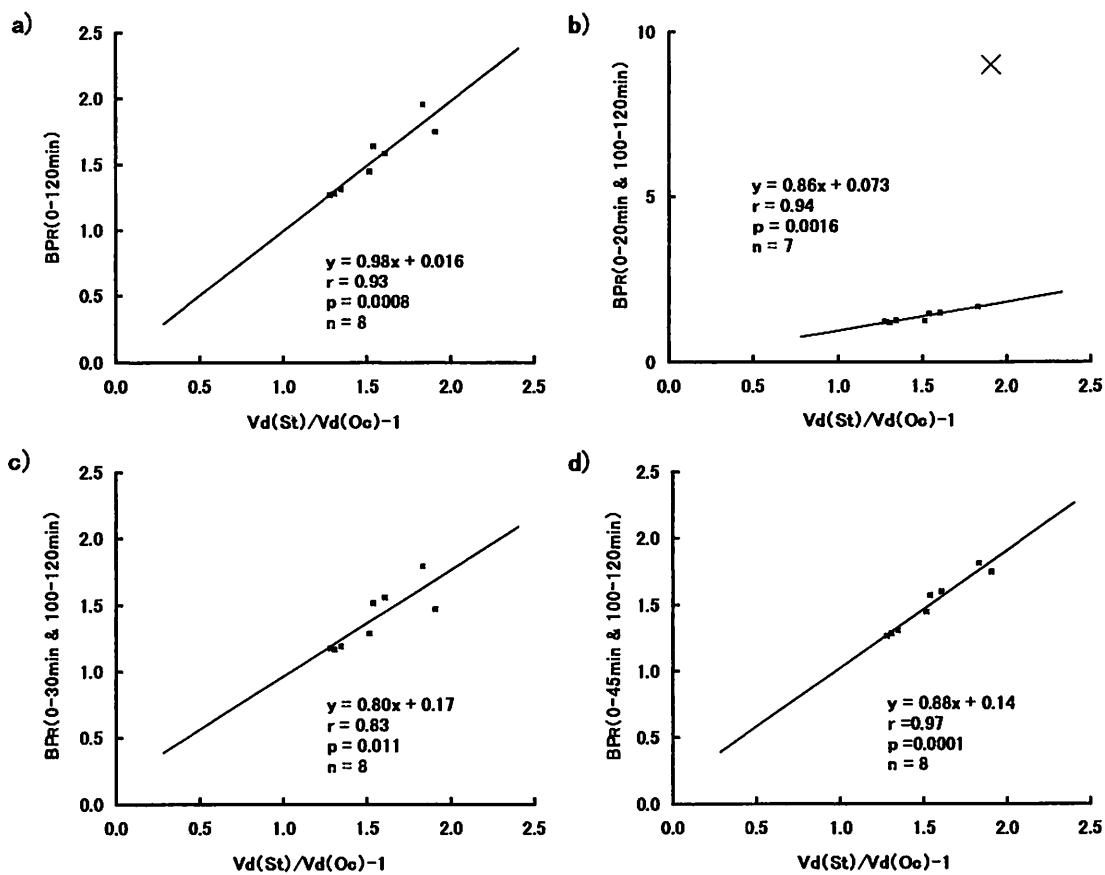
$BP_R$  および  $Vd$  比 $-1$  の関係を Fig. 8 に示す。本剤投与後 0~120 分の動態脳 SPECT データを用いて算出した  $BP_R$  は、 $Vd$  比 $-1$  と良好な相関を示した ( $r=0.93$ ,  $p=0.0008$ ) (Fig. 8a)。

また、SPECT100<sub>M</sub>データと投与直後から 20

分、30 分または 45 分までの各動態脳 SPECT データと組み合わせて算出した  $BP_R$  も、それぞれ  $Vd$  比 $-1$  と良好な相関を示した ( $r=0.94$ ,  $p=0.0016$ ,  $r=0.83$ ,  $p=0.011$  および  $r=0.97$ ,  $p=0.0001$ ) (Fig. 8b~d)。しかし、本剤投与直後から 20 分までの動態脳 SPECT データを用いて算出した  $BP_R$  では、1 例において外れ値が認められた ( $BP_R=9.0$ , Fig. 8b 中に「×」で示す)。なお、各時間点のデータから算出した各被験者の  $BP_R$  を Appendix C に示す。

### 4. テンプレート ROI の検討

テンプレート ROI およびマニュアル ROI の再



**Fig. 8** Correlation between distribution volume ( $V_d$ ) (-1) (horizontal axis) and ratio of rate constants ( $B_{PR}$ ) (vertical axis) estimated using three-compartment model with arterial curves as input function and reference region method without arterial sampling.  $B_{PR}$  were estimated from the SPECT data obtained at 0–120 min (a), and from those at 100–120 min after the injection of  $^{123}\text{I}$ -IBF combined with those obtained at 0–20 min (b), 0–30 min (c) and 0–45 min (d).

現性の検討結果を Table 2 に示す。F 検定の結果ならびに術者内、術者間および実用上想定される変動係数から、テンプレート ROI はマニュアル ROI に比べ、定量的指標の術者内および術者間の再現性を有意に向上させることができた ( $p < 0.05$ )。なお、テンプレート ROI を用いて、2H-Data および 3H-Data から求めた各被験者の定量的指標をそれぞれ Appendix D および E に示す。

##### 5. 加齢と受容体結合との関係

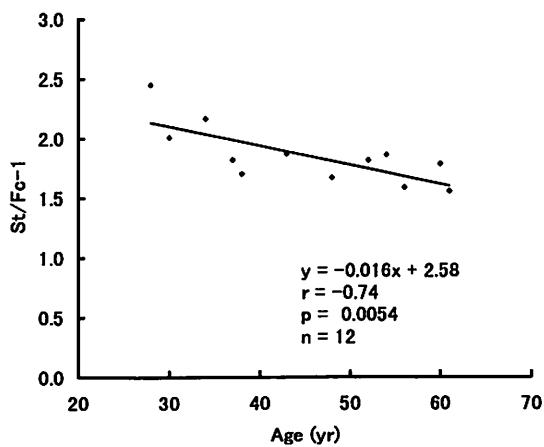
$St/Fc-1$  と年齢との関係を Fig. 9 に示す。ま

た、 $St/Oc-1$ , NBI および  $B_{PR}$  と年齢の関係を Table 3 に示す。本剤投与後 120 分および 180 分を中心とする各時間点において、 $St/Fc-1$  は年齢と有意な負の相関を示し（それぞれ  $r = -0.84$ ,  $p = 0.0006$  および  $r = -0.74$ ,  $p = 0.0054$ ）、28~61 歳において、それぞれ 7.8%/10 年, 8.6%/10 年の低下を示した。一方、 $St/Oc-1$ , NBI および  $B_{PR}$  では加齢とともに低下する傾向にあるものの有意ではなかった。

**Table 2** Reproducibility of striatum/cerebral cortex ratio (-I) based on the SPECT counts in the manual ROIs and the template ROIs

	Total SS (df = 47)	intra-observer MS(CV) (df = 41)	inter-observer MS (CV) (df = 3)	Net CV
St/Fc-1				
Manual ROI	1.97	0.011 (6.2%)	0.089 (5.2%)	8.1%
Template ROI	1.67	0.00092 (1.8%)	0.0010 (0.6%)	1.9%
F-test		p=7.8E-13	p=2.1E-03	
St/Oc-1				
Manual ROI	1.48	0.003 (3.0%)	0.086 (4.7%)	5.6%
Template ROI	1.17	0.00087 (1.6%)	0.0067 (1.3%)	2.1%
F-test		p=6.0E-05	p=3.2E-02	

SS = sum of square; MS = mean square; df = degree of freedom; CV = coefficient of variation.



**Fig. 9** Correlation between the age of the subjects and the striatum-to-frontal ratios (-I) based on the SPECT data obtained three hours after the injection of <sup>123</sup>I-IBF.

#### IV. 考 察

##### 1. 脳内放射能の経時的变化

本剤は D<sub>2</sub>-R 密度の高い線条体へ高率に集積し、線条体からの洗い出しも緩徐であった(Fig. 4, 5)。線条体における本剤の最大集積率(平均 0.0050 ± 0.00066%ID/mL)は、リガンド濃度に換算すると 0.094 pmol/mL となり、健常例における線条体 D<sub>2</sub>-R 密度は 10~30 pmol/mL<sup>4,5)</sup>程度と報告されていることから、本剤による D<sub>2</sub>-R の最大占拠率は 0.31%~0.94% と推定された。

前頭葉などの大脳皮質では線条体に比し、洗い出しが速やかで、D<sub>2</sub>-R の特異的結合がきわめて小さく、非特異的結合がほとんどを占める領域であること<sup>6~8)</sup>を反映したものと考えられた。

参照領域に関しては、以下の理由から本試験では前頭葉および後頭葉を選択した。小脳は、D<sub>2</sub>-R 密度を無視できる参照領域として PET 等の検討に最もよく用いられている<sup>9,10)</sup>が、一方で、周囲の頭蓋骨の構造等の影響により、放射能集積を過小評価する可能性も指摘されている<sup>11)</sup>。一方、前頭葉および後頭葉は、基底核と同一スライス上に ROI 設定ができる、また、D<sub>2</sub>-R 密度はきわめて低く無視できる<sup>6~8)</sup>ことから、本剤の非特異的結合領域と考えられる。

以上のとおり、本剤は線条体 D<sub>2</sub>-R へ特異的親和性を有し、前頭葉および後頭葉を本剤の参照領域とすることによって、*in vivo* での線条体 D<sub>2</sub>-R 結合能を評価することに適した薬剤であると考えられた。

##### 2. 1 回静態脳 SPECT による定量的指標の評価

動脈採血に基づく入力関数と 3-コンパートメントモデルを用いた解析は、線条体における D<sub>2</sub>-R 結合能の定量的評価に理想的な方法と考えられている<sup>12)</sup>。本法で得られた線条体および参照領域における Vd 比-1 と SPECT<sub>90M</sub> および SPECT<sub>180M</sub> における St/Rf-1 は、SPECT<sub>90M</sub> と比較して SPECT<sub>180M</sub> では St/Rf-1 が高く、Vd 比-1 を過大評価した(Fig. 7)。

Table 3 Correlation between the age of the subjects and the binding potential indexes

	Regression Equation	Correlation Coefficient	p Value	N
<b>2H-Data</b>				
St/Fc-1	$y = -0.013x + 2.24$	-0.84	0.0006	12
St/Oc-1	$y = -0.0038x + 1.92$	-0.20	0.52	12
NBI	$y = -0.14x + 89.0$	-0.15	0.63	12
<b>3H-Data</b>				
St/Fc-1	$y = -0.016x + 2.58$	-0.74	0.0054	12
St/Oc-1	$y = -0.0095x + 2.33$	-0.35	0.26	12
NBI	$y = -0.17x + 95.4$	-0.11	0.72	12
B <sub>P</sub> R	$y = -0.0038x + 1.70$	-0.19	0.65	8

St/Fc-1 = striatum-to-frontal ratio (-1), St/Oc-1 = striatum-to-occipital ratio (-1), NBI = Net Binding Index, B<sub>P</sub>R = binding potential estimated from the SPECT data obtained at 0~120 min. The calculated values in 2H-Data and 3H-Data were based on the SPECT data obtained two and three hours respectively, after the injection of <sup>123</sup>I-IBF.

一般に、トレーサのボーラス投与後、特異的集積(線条体-参照領域のカウント)がピークとなる時間では1回静態脳SPECTにより得られるカウント比(-1)はVd比-1を正しく推定するが(ピーク平衡状態)<sup>13)</sup>、それ以後は過大評価する<sup>14)</sup>ことが知られている。本試験での特異的集積のピーク時間は30~90分であり、既存の報告<sup>15,16)</sup>と同様の傾向を示した。

しかし、本剤投与後90~120または180~210分の時間点に撮像された1回静態脳SPECTにより算出されるSt/Rf-1は、入力関数を用いたVd比-1と良好な相関を示したことから、これらの時間のSt/Rf-1はD<sub>2</sub>-R結合能を反映すると考えられた。したがって、90~210分に撮像されたSPECT像により、本剤の線条体におけるD<sub>2</sub>-R結合能を簡易的に定量評価することが可能であると考えられた。

### 3. 参照領域の放射能を用いたコンパートメント解析の評価

線条体と参照領域の放射能を同時に用いることで、動脈血漿中放射能の測定を省略する曲線近似法がLammertsmaらにより報告されている<sup>2)</sup>。本法に従って、投与後0~120分の動態脳SPECTデータを用いて求めたB<sub>P</sub>Rは、動脈採血に基づく入力関数から求めたVd比-1と良好な相関を示

した(Fig. 8a)。よって、本法を用いることにより、頻回動脈採血を行うことなく、非侵襲的に本剤の線条体におけるD<sub>2</sub>-R結合能を評価することが可能であり、動脈採血に基づく入力関数と3-コンパートメントモデルを用いた解析の代わりに第2相臨床試験以降、1回静態脳SPECTによる半定量法の妥当性を評価するための黄金律として用いることが可能と考えられた。

本剤投与後0~20分の動態脳SPECT像とSPECT100<sub>M</sub>のデータを組み合わせて得られたB<sub>P</sub>Rでは、Vd比-1との比較において外れ値が1例みられた(Fig. 8b)。しかし、投与直後から30分または45分までに収集された動態脳SPECT像を用いた場合には、良好な相関が得られたことから(それぞれr=0.83, p=0.011, Fig. 8cおよびr=0.97, p=0.0001, Fig. 8d), このような補間法を用いることにより、撮像時間を短縮することが可能であると考えられた。

### 4. テンプレートROIの評価

テンプレートROIを用いて得られたSt/Rf-1は、いずれにおいてもマニュアルROIに比べ術者内および術者間の再現性が良好であった(p<0.05)(Table 2)。よって、多施設共同研究においても、テンプレートROIを用いることにより、施設間あるいは術者間でより再現性のある安定した定量的

指標が得られることが示唆された。

### 5. 加齢と受容体結合との関係

本剤による定量的指標と年齢との関係を検討した結果, St/Fc-1 では有意な相関がみられたが (Fig. 9), St/Oc-1, NBI および BP<sub>R</sub> では加齢とともに低下する傾向にあるものの有意ではなかった (Table 3)。

D<sub>2</sub>-R 密度は加齢により低下することが報告されており<sup>17,18)</sup>, また, <sup>123</sup>I-IBF を用いた諸外国での検討においても, 線条体／前頭葉カウント比と年齢との間に負の相関がみられるとの報告があり<sup>19)</sup>, われわれの今回の結果と一致した. Ichise らは, 後頭葉は前頭葉に比べ視覚刺激による脳血流の影響によりばらつく可能性があることから参

照領域の設定部位として前頭葉を選択している<sup>16)</sup>. St/Fc-1 でみられた年齢と負の相関が St/Oc-1 で得られなかつた理由として, このような後頭葉領域における個人間のばらつきが考えられた.

以上, 本試験の結果, 本剤は線条体における特異的結合を反映すると考えられ, 非侵襲的に半定量的評価が可能であることから, D<sub>2</sub>-R 結合能の評価に適した放射性薬剤であると考えられた. これらの結果および本剤の体内薬物動態および吸収線量に問題となる点はみられなかつたこと<sup>11)</sup>から, 患者を対象とした第 2 相臨床試験へ移行することは妥当であると考えられた.

## Appendix A

### semi-quantitative indexes for the striatum

$$St/Oc - 1 = \frac{(L St + R St)/2}{Oc} - 1$$

$$St/Oc - 1(L) = (L St/Oc) - 1$$

$$St/Oc - 1(R) = (R St/Oc) - 1$$

$$L St/R St = L St/R St$$

$$St/Fc - 1 = \frac{(L St + R St)/2}{Fc} - 1$$

$$St/Fc - 1(L) = (L St/Fc) - 1$$

$$St/Fc - 1(R) = (R St/Fc) - 1$$

### semi-quantitative indexes for the caudate

$$Ca/Oc - 1 = \frac{(L Ca + R Ca)/2}{Oc} - 1$$

$$Ca/Oc - 1(L) = (L Ca/Oc) - 1$$

$$Ca/Oc - 1(R) = (R Ca/Oc) - 1$$

$$L Ca/R Ca = L Ca/R Ca$$

$$Ca/Fc - 1 = \frac{(L Ca + R Ca)/2}{Fc} - 1$$

$$Ca/Fc - 1(L) = (L Ca/Fc) - 1$$

$$Ca/Fc - 1(R) = (R Ca/Fc) - 1$$

### semi-quantitative indexes for the putamen

$$Pu/Oc - 1 = \frac{(L Pu + R Pu)/2}{Oc} - 1$$

$$Pu/Oc - 1(L) = (L Pu/Oc) - 1$$

$$Pu/Oc - 1(R) = (R Pu/Oc) - 1$$

$$L Pu/R Pu = L Pu/R Pu$$

$$Pu/Fc - 1 = \frac{(L Pu + R Pu)/2}{Fc} - 1$$

$$Pu/Fc - 1(L) = (L Pu/Fc) - 1$$

$$Pu/Fc - 1(R) = (R Pu/Fc) - 1$$

### Net Binding Index

$$\text{Net Binding Index (NBI)} [\text{mL}] = \frac{Q_S \times V_B - Q_B \times V_S}{Q_B}$$

$$NBI = L NBI + R NBI$$

$$NBI \text{ L-to-R ratio} = L NBI / R NBI$$

### Abbreviations

St: Striatum, Pu: Putamen, Ca: Caudate, Oc: Occipital cortex, Fc: Frontal cortex, Q<sub>S</sub>: Total counts in the striatum ROIs, Q<sub>B</sub>: Total counts in the background ROI, V<sub>S</sub>: Volumes in the striatum ROIs [mL], V<sub>B</sub>: Volumes in the background ROI [mL], L: Left, R: Right, BP<sub>R</sub>: ratio of the rate constants between non-specific and specific binding in three-compartment analysis using the reference region method.

## Appendix B

Distribution volume ratios(-1) calculated by  $^{123}\text{I}$ -IBF SPECT based on three-compartment model analysis using the arterial curve as the input function.

Subject	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	mean	SD	CV	control range( $\pm 2\text{SD}$ )
Vd(St)/(Fc)-1	1.62	1.70	1.40	1.50	—	—	1.46	1.93	—	—	1.39	1.34	1.54	0.20	12.9	1.15 ~ 1.94
Vd(St)/(Oc)-1	1.54	1.83	1.31	1.61	—	—	1.51	1.91	—	—	1.28	1.35	1.54	0.23	15.2	1.07 ~ 2.01

## Appendix C

Rate constant ratios calculated by  $^{123}\text{I}$ -IBF SPECT based on three-compartment model analysis using the reference region method.

Subject	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	mean	SD	CV	control range( $\pm 2\text{SD}$ )
BPR mean	1.64	1.95	1.28	1.58	—	—	1.44	1.74	—	—	1.27	1.31	1.53	0.25	16.1	1.03 ~ 2.02
(0~120min) L	1.64	1.84	1.25	1.63	—	—	1.39	1.86	—	—	1.30	1.37	1.54	0.24	15.7	1.05 ~ 2.02
R	1.63	2.07	1.31	1.53	—	—	1.49	1.63	—	—	1.24	1.26	1.52	0.27	17.9	0.98 ~ 2.06
L/R	1.01	0.89	0.95	1.07	—	—	0.93	1.14	—	—	1.05	1.09	1.02	0.09	8.41	0.85 ~ 1.19
BPR mean	1.45	1.66	1.19	1.48	—	—	1.25	9.00	—	—	1.21	1.25	2.31	2.71	117	-3.11 ~ 7.73
(0~20min) L	1.46	1.77	1.21	1.47	—	—	1.31	1.40	—	—	1.16	1.20	1.37	0.20	14.5	0.98 ~ 1.77
&110min) R	1.45	1.56	1.17	1.49	—	—	1.18	16.6	—	—	1.25	1.29	3.25	5.40	166	-7.55 ~ 14.0
L/R	1.01	1.13	1.03	0.98	—	—	1.11	0.08	—	—	0.93	0.93	0.90	0.34	37.5	0.22 ~ 1.58
BPR mean	1.52	1.79	1.17	1.56	—	—	1.29	1.47	—	—	1.18	1.19	1.40	0.23	16.2	0.94 ~ 1.85
(0~30min) L	1.51	1.93	1.18	1.57	—	—	1.36	1.47	—	—	1.13	1.15	1.41	0.27	19.0	0.88 ~ 1.95
&110min) R	1.52	1.66	1.16	1.55	—	—	1.22	1.47	—	—	1.22	1.23	1.38	0.19	13.9	1.00 ~ 1.76
L/R	0.99	1.16	1.02	1.02	—	—	1.11	1.00	—	—	0.93	0.93	1.02	0.08	7.90	0.86 ~ 1.18
BPR mean	1.66	1.85	1.24	1.59	—	—	1.36	1.54	—	—	1.19	1.26	1.46	0.24	16.1	0.99 ~ 1.93
(0~45min) L	1.66	2.04	1.26	1.59	—	—	1.42	1.56	—	—	1.16	1.20	1.49	0.29	19.5	0.91 ~ 2.07
&110min) R	1.67	1.67	1.22	1.59	—	—	1.30	1.52	—	—	1.22	1.32	1.44	0.19	13.4	1.05 ~ 1.82
L/R	0.99	1.23	1.04	1.00	—	—	1.09	1.03	—	—	0.96	0.91	1.03	0.10	9.34	0.84 ~ 1.22
BPR mean	1.60	1.79	1.26	1.59	—	—	1.38	1.59	—	—	1.25	1.27	1.47	0.20	13.9	1.06 ~ 1.88
(0~60min) L	1.57	1.99	1.25	1.61	—	—	1.42	1.57	—	—	1.25	1.21	1.48	0.26	17.7	0.96 ~ 2.01
&110min) R	1.64	1.59	1.27	1.57	—	—	1.34	1.61	—	—	1.25	1.33	1.45	0.17	11.4	1.12 ~ 1.78
L/R	0.96	1.25	0.98	1.02	—	—	1.06	0.97	—	—	0.99	0.91	1.02	0.10	10.3	0.81 ~ 1.23

(counts/pixel)

## Appendix D

Semi-quantitative indexes for binding potential of  $^{123}\text{I}$ -IBF in the normal males subjects using the counts in the template ROIs of SPECT performed at two hours after injection.

Subject	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	mean	SD	CV	control range( $\pm 2\text{SD}$ )	
Age	28	30	34	37	38	43	48	52	54	56	60	61	—	—	—	—	
St/Fc-1	mean	1.54	1.54	1.52	1.68	1.49	1.62	1.65	2.08	1.68	1.82	1.82	1.44	1.66	0.18	10.8	1.30 ~ 2.02
L	1.50	1.49	1.47	1.75	1.47	1.55	1.59	2.05	1.73	1.82	1.87	1.49	1.65	0.19	11.6	1.27 ~ 2.03	
R	1.58	1.59	1.57	1.61	1.51	1.69	1.70	2.11	1.63	1.82	1.77	1.39	1.66	0.18	10.9	1.30 ~ 2.03	
Ca/Fc-1	mean	1.69	1.62	1.50	1.71	1.55	1.63	1.74	2.11	1.69	2.04	1.90	1.38	1.71	0.21	12.5	1.29 ~ 2.14
L	1.60	1.54	1.41	1.82	1.57	1.66	1.68	2.09	1.68	1.95	1.93	1.50	1.70	0.21	12.1	1.29 ~ 2.11	
R	1.78	1.71	1.59	1.60	1.52	1.60	1.80	2.14	1.69	2.12	1.87	1.26	1.72	0.25	14.3	1.23 ~ 2.22	
Pu/Fc-1	mean	1.45	1.49	1.54	1.67	1.46	1.61	1.59	2.06	1.67	1.69	1.77	1.48	1.62	0.17	10.6	1.28 ~ 1.97
L	1.45	1.47	1.51	1.71	1.41	1.48	1.54	2.03	1.76	1.75	1.83	1.49	1.62	0.19	11.9	1.23 ~ 2.01	
R	1.46	1.52	1.57	1.62	1.50	1.75	1.64	2.09	1.59	1.63	1.71	1.47	1.63	0.17	10.6	1.28 ~ 1.97	
St/Oc-1	mean	1.87	1.89	1.48	1.73	1.60	2.04	1.64	2.05	1.52	2.02	1.57	1.56	1.75	0.22	12.3	1.32 ~ 2.18
L	1.82	1.83	1.43	1.81	1.58	1.96	1.58	2.02	1.57	2.02	1.61	1.62	1.74	0.20	11.4	1.34 ~ 2.14	
R	1.91	1.95	1.53	1.66	1.62	2.13	1.69	2.08	1.47	2.01	1.52	1.51	1.76	0.24	13.9	1.27 ~ 2.24	
L/R	0.95	0.94	0.94	1.09	0.98	0.92	0.94	0.97	1.07	1.00	1.06	1.07	0.99	0.06	6.21	0.87 ~ 1.12	
Ca/Oc-1	mean	2.03	1.98	1.46	1.76	1.66	2.06	1.73	2.08	1.52	2.25	1.64	1.50	1.81	0.27	14.7	1.28 ~ 2.34
L	1.93	1.88	1.37	1.88	1.69	2.09	1.67	2.06	1.52	2.16	1.67	1.62	1.80	0.24	13.6	1.31 ~ 2.28	
R	2.14	2.08	1.54	1.65	1.63	2.02	1.79	2.11	1.52	2.34	1.61	1.37	1.82	0.31	16.9	1.20 ~ 2.43	
L/R	0.90	0.90	0.89	1.14	1.03	0.93	0.98	1.00	0.92	1.04	1.19	1.00	0.10	9.6	0.80 ~ 1.19		
Pu/Oc-1	mean	1.77	1.83	1.50	1.72	1.56	2.04	1.58	2.03	1.51	1.88	1.52	1.61	1.71	0.20	11.5	1.32 ~ 2.10
L	1.76	1.80	1.47	1.76	1.52	1.88	1.53	2.00	1.59	1.94	1.58	1.61	1.71	0.18	10.4	1.35 ~ 2.06	
R	1.77	1.86	1.53	1.67	1.61	2.19	1.63	2.06	1.43	1.81	1.47	1.60	1.72	0.23	13.6	1.25 ~ 2.19	
L/R	0.99	0.97	0.96	1.06	0.94	0.86	0.94	0.97	1.12	1.07	1.08	1.01	1.00	0.07	7.23	0.85 ~ 1.14	
NBI	sum	82.5	89.5	79.4	78.6	71.3	100	83.5	93.6	72.6	98.0	69.5	71.9	82.6	10.7	13.0	61.1 ~ 104
L	39.8	44.2	43.8	43.5	35.7	50.6	39.9	45.5	37.9	50.3	36.4	37.2	42.1	5.08	12.1	31.9 ~ 52.2	
R	42.7	45.4	35.6	35.1	35.6	49.8	43.6	48.1	34.6	47.7	33.0	34.7	40.5	6.29	15.5	27.9 ~ 53.1	
L/R	0.93	0.97	1.23	1.24	1.00	1.02	0.91	0.95	1.10	1.05	1.10	1.07	1.05	0.11	10.2	0.83 ~ 1.26	

(counts/pixel)

## Appendix E

Semi-quantitative indexes for binding potential of <sup>123</sup>I-IBF in the normal males subjects using the counts in the template ROIs of SPECT performed at three hours after injection.

Subject	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	mean	SD	CV	control range(±2SD)
Age	28	30	34	37	38	43	48	52	54	56	60	61				
St/Fc-1	mean	1.78	1.87	1.67	1.82	1.59	1.86	1.81	2.45	1.70	2.16	2.01	1.56	1.86	0.25	13.5
	L	1.75	1.87	1.66	1.91	1.58	1.86	1.76	2.40	1.75	2.17	1.98	1.56	1.85	0.24	13.0
	R	1.82	1.87	1.69	1.72	1.60	1.86	1.87	2.50	1.66	2.16	2.03	1.55	1.86	0.27	14.3
Ca/Fo-1	mean	1.96	1.95	1.64	1.88	1.59	1.97	1.88	2.50	1.67	2.28	2.07	1.60	1.92	0.28	14.6
	L	1.91	1.97	1.64	2.07	1.59	1.99	1.82	2.51	1.73	2.26	2.19	1.67	1.95	0.28	14.3
	R	2.00	1.93	1.64	1.69	1.60	1.94	1.94	2.50	1.60	2.31	1.95	1.53	1.89	0.30	15.8
Pu/Fc-1	mean	1.68	1.82	1.69	1.78	1.58	1.80	1.78	2.41	1.73	2.09	1.97	1.53	1.82	0.24	13.2
	L	1.65	1.80	1.67	1.82	1.57	1.79	1.73	2.33	1.76	2.12	1.86	1.50	1.80	0.23	12.7
	R	1.71	1.84	1.71	1.74	1.60	1.81	1.82	2.50	1.69	2.06	2.08	1.56	1.84	0.26	14.1
St/Oc-1	mean	1.93	2.08	1.63	2.00	1.54	2.37	1.87	2.23	1.66	2.33	1.68	1.45	1.90	0.31	16.5
	L	1.89	2.07	1.62	2.11	1.53	2.37	1.82	2.19	1.71	2.33	1.66	1.45	1.90	0.31	16.6
	R	1.97	2.08	1.64	1.90	1.55	2.37	1.92	2.28	1.61	2.32	1.70	1.44	1.90	0.32	16.7
L/R	0.96	1.00	0.98	1.11	0.99	1.00	0.95	0.96	1.06	1.00	0.98	1.01	1.00	0.04	4.50	0.91 ~ 1.09
Ca/Oc-1	mean	2.11	2.17	1.60	2.07	1.54	2.49	1.94	2.29	1.62	2.46	1.74	1.49	1.96	0.36	18.2
	L	2.06	2.19	1.60	2.27	1.54	2.53	1.87	2.29	1.68	2.43	1.85	1.56	1.99	0.35	17.7
	R	2.16	2.15	1.60	1.87	1.55	2.46	2.00	2.28	1.56	2.49	1.63	1.42	1.93	0.38	19.5
Pu/Oc-1	mean	1.81	2.03	1.65	1.97	1.53	2.30	1.83	2.20	1.68	2.25	1.65	1.42	1.86	0.29	15.6
	L	1.78	2.01	1.63	2.01	1.52	2.28	1.79	2.13	1.72	2.28	1.55	1.39	1.84	0.30	16.2
	R	1.85	2.05	1.67	1.93	1.55	2.31	1.87	2.28	1.65	2.22	1.74	1.45	1.88	0.29	15.3
NBI	sum	90.4	98.3	84.9	87.3	66.2	116	88.9	108	69.3	106	63.4	71.9	87.5	17.3	19.8
	L	42.3	48.7	43.5	46.7	32.3	58.3	43.4	53.6	34.3	54.2	32.1	36.7	43.8	8.85	20.2
	R	48.1	49.6	41.4	40.6	33.9	57.6	45.5	54.0	35.1	52.0	31.3	35.2	43.7	8.72	20.0
L/R	0.88	0.98	1.05	1.15	0.95	1.01	0.95	0.99	0.98	1.04	1.02	1.04	1.00	0.07	6.66	0.87 ~ 1.14

(counts/pixel)

## 文 献

- 1) 米倉義晴, 定藤規弘, 土田龍郎, 植松秀昌, 中村聰, 山本和高, 他: ドバミン D<sub>2</sub> 受容体イメージング剤 <sup>123</sup>I-IBF の第 I 相臨床試験(第 1 報)—体内薬物動態および吸収線量の検討—. 核医学 1999; 36: 145-153.
- 2) Lammertsma AA, Bench CJ, Hume SP, Osman S, Gunn K, Brooks DJ, et al: Comparison of methods for analysis of clinical [<sup>11</sup>C]raclopride studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 42-52.
- 3) Kretschmann HJ, Weinrich W: 大脳基底核運動系画像診断のための脳解剖と機能系. 久留裕, 真柳佳昭, 訳, 医学書院, 東京, 1995: 311-315.
- 4) Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, et al: Positron emission tomography reveals elevated D<sub>2</sub> dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science* 1986; 234: 1558-1563.
- 5) Farde L, Wiesel FA, Hall H, Halldin C, Stone-Elander S, Sedvall G: No D<sub>2</sub> receptor increase in PET study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 671-672.
- 6) Hall H, Farde L, Sedvall G: Human dopamine receptor subtypes—in vitro binding analysis using <sup>3</sup>H-SCH 23390 and <sup>3</sup>H-raclopride. *J Neural Transm* 1988; 73: 7-21.
- 7) Kessler RM, Whetsell WO, Ansari MS, Votaw JR, de Paulis T, Clanton JA, et al: Identification of extra-striatal dopamine D<sub>2</sub> receptors in post mortem human brain with [<sup>125</sup>I]epidepride. *Brain Res* 1993; 609: 237-243.
- 8) Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P, Innis RB: Dopamine D<sub>2</sub> receptors in the cerebral cortex: distribution and pharmacological characterization with [<sup>3</sup>H]raclopride. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6412-6426.
- 9) Wagner HN Jr, Burns HD, Dannals RF, Wong DF, Langstrom B, Duefer T, et al: Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 1983; 221: 1264-1266.
- 10) Farde L, Hall H, Ehrin E, Sedvall G: Quantitative analysis of D<sub>2</sub> dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 1986; 231: 258-261.
- 11) Farde L, Pauli S, Hall H, Eriksson L, Halldin C, Hogberg T, et al: Stereoselective binding of <sup>11</sup>C-raclopride in living human brain—a search for extra-striatal central D<sub>2</sub>-dopamine receptors by PET. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94: 471-478.
- 12) 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

- D<sub>2</sub> dopamine receptor. *J Nucl Med* 1993; 34: 1910–1917.
- 13) Farde L, Eriksson L, Blomquist G, Halldin C: Kinetic analysis of central [<sup>11</sup>C]raclopride binding to D<sub>2</sub>-dopamine receptors studied by PET—a comparison to the equilibrium analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 696–708.
- 14) Carson RE, Channing MA, Blasberg RG, Dunn BB, Cohen RM, Rice KC, et al: Comparison of bolus and infusion methods for receptor quantitation: application to [<sup>18</sup>F]cyclofoxy and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 24–42.
- 15) 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 D<sub>2</sub> receptors in healthy subjects. *J Nucl Med* 1994; 35: 743–754.
- 16) Ichise M, Ballinger JR, Golan H, Vines D, Luong A, Tsai S, et al: Noninvasive quantification of dopamine D<sub>2</sub> receptors with iodine-123-IBF SPECT. *J Nucl Med* 1996; 37: 513–520.
- 17) Rinne JO: Muscarinic and dopaminergic receptors in the aging human brain. *Brain Res* 1987; 404: 162–168.
- 18) 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.
- 19) 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.

## Summary

### Phase 1 Clinical Study of <sup>123</sup>I-IBF, a New Radioligand for Evaluating Dopamine D<sub>2</sub> Receptor with SPECT (II); Pharmacokinetics Study and Quantification in the Brain

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

\*Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical University

\*\*Department of Radiology, Fukui Medical University

\*\*\*Nihon Medi-Physics Co., Ltd., Nishinomiya

The pharmacokinetics of (S)-5-iodo-7-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]carboxamido-2,3-dihydro-benzofuran (<sup>123</sup>I-IBF) in the brain were studied in 12 healthy male volunteers as a Phase 1 clinical study. The striatum-to-frontal cortex count ratio ( $-1$ ) ( $St/Fc - 1$ ), which is a semi-quantitative index of the binding potential of <sup>123</sup>I-IBF reached  $1.81 \pm 0.19$  and  $2.21 \pm 0.39$  at 90–120 min and 180–210 min after intravenous injection of <sup>123</sup>I-IBF.  $St/Fc - 1$  obtained by SPECT at these times correlated well with the distribution volume ratio ( $-1$ ) ( $Vd(St)/Vd(Fc) - 1$ ) based on three-compartment model analysis using an input function obtained by intermittent arterial sampling. The binding potential ( $BP_R$ ), calculated by the curve-

fitting method using the time-activity curve in the reference region, also correlated well with the  $Vd(St)/Vd(Fc) - 1$ . The intra-observer and inter-observer reproducibilities of the striatum-to-cerebral cortex count ratios obtained using fixed-shape regions of interest (template ROIs) were superior to those obtained using manual ROIs. These results suggest that <sup>123</sup>I-IBF is a promising agent for non-invasive quantification of the dopamine D<sub>2</sub> receptor (D<sub>2</sub>-R) binding potential by SPECT.

**Key words:** <sup>123</sup>I-IBF, Dopamine D<sub>2</sub> receptor, Phase 1 study, Pharmacokinetics, Single photon emission computed tomography.