

《原 著》

心筋脂肪酸代謝イメージング剤 β -メチル- p -(^{123}I)- ヨードフェニルペンタデカン酸の第1相臨床試験

鳥塚 莞爾* 米倉 義晴** 西村 恒彦*** 玉木 長良**
植原 敏勇*** 池窪 勝治**** 日野 恵*****

要旨 心筋脂肪酸代謝を評価するために開発された β -メチル- p -(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸 (^{123}I -BMIPP) の安全性および体内薬物動態を検討するために、健康男子 6 例を対象に第 1 相臨床試験を実施した。本剤は投与後速やかに心筋へ集積し、1.5 時間後に $5.4 \pm 0.6\%$ の集積率を示した。投与 3 時間後の集積率は $5.1 \pm 0.4\%$ と心筋からの洗い出しは緩徐であった。心筋以外では肝臓に集積したほか、筋肉にも淡く集積したが、他の臓器への著明な集積はみられなかった。本剤投与後早期、および 3 時間において鮮明な心筋ブレンダー像および SPECT 像が得られた。MIRD 法により算出された本剤による吸収線量は、いずれの臓器においても ^{201}Tl に比し低値であった。また、本剤に起因すると考えられる副作用や臨床検査値の異常変動はみられなかった。本剤は安全性に問題なく、明瞭な心筋像が得られ、心筋脂肪酸代謝の評価に有用な放射性医薬品であると考えられた。

I. はじめに

β -メチル- p -(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸 (^{123}I -BMIPP, 以下本剤) は心筋脂肪酸代謝を評価する目的で開発された放射性医薬品である¹⁾。本剤は脂肪酸の β 位にメチル基が導入されており、初期反応では β 酸化を受けず心筋内に保持されるため²⁾、心筋内の放射能分布から脂肪酸代謝の情報を得られることが期待されている³⁻⁵⁾。

われわれは、平成元年 12 月 1 日から 12 月 22 日まで神戸市立中央市民病院核医学科 (京都大学と協同研究) および国立循環器病センター放射線診療部において、本剤の健康成人志願者を対象とし

た第 1 相臨床試験を実施し、本剤の安全性の検討ならびに体内薬物動態の検討を行い、さらにその結果に基づき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

本試験の参加に自発的に志願した健康成人男子に、本剤の前臨床試験成績に基づく安全性と有効性および本試験について事前に十分に説明した後、医師による診察、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および心電図検査を行い、異常所見が認められなかった 6 名を被験者として採用し、自由意志による同意を得た後、本試験を実施した。

被験者の平均年齢は 25.7 ± 2.5 歳、平均身長は 170.0 ± 3.9 cm、また平均体重は 60.5 ± 1.9 kg であった (Table 1)。

2. 試験薬剤

試験薬剤の ^{123}I -BMIPP (開発コード: NMB15, 日本メジフィジックス株式会社製) 1 バイアル (1.5 ml) 中、主成分として 15-(p -ヨードフェニル)-

* 福井医科大学

** 京都大学医学部放射線核医学

*** 国立循環器病センター放射線診療部

**** 神戸市立中央市民病院核医学科

受付: 3 年 4 月 1 日

最終稿受付: 3 年 4 月 1 日

別刷請求先: 福井県吉田郡松岡町下合月 23

(☎ 910-11)

福井医科大学学長

鳥塚 莞 爾

3-(*R,S*)-メチルペンタデカン酸 (^{123}I) を 0.6 mg (ヨウ素-123 として検定日時において 111 MBq (3mCi)), 溶解剤として日局ウルソデスオキシコール酸を 10.5 mg, また緩衝剤として日局リン酸水素ナトリウムを 54.0 mg 含む.

3. 投与量および投与方法

前日の夕食以降15時間以上の絶食の後, 安静時に仰臥位にて静脈確保し, 本剤 111 MBq (3 mCi) を慎重に静脈内投与した.

4. 安全性の検討

試験全体の手順を Table 2 に示した.

本剤投与前後に医師による診察, および Table 3 に示す理学的検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査および尿検査を実施した.

5. 体内薬物動態の検討

(1) 血中放射能の経時的変化: 本剤投与後6分

まで1分毎に, その後8分, 10分, 15分, 20分, 30分, 45分, 60分, 1.5時間, 3時間, 6時間および24時間後に採血し, ウェル型シンチレーションカウンタにて測定した. また, 循環血液量から全身の血中放射能を求め, 投与放射能で除することにより, %投与量として表した. なお, 循環血液量(L)は, 被験者の身長(H)および体重(W)から, 次式を用いて求めた⁶⁾.

$$L = 0.1682H^3 + 0.05048W + 0.4444$$

(2) 尿中放射能の経時的変化: 本剤投与後, 0~2時間, 2~3時間, 3~6時間および6~24時間に蓄尿を行い, 尿中放射能と尿量から各時点における尿中放射能を得, 投与放射能から%投与量を求めた.

(3) 主要臓器における経時的放射能分布: 本剤投与後1.5時間, 3時間, 6時間および24時間に

Table 1 Characteristics of the subjects

Subject	Name	Age	Sex	Height	Body weight	Inj. dose
A	T.N	30 y.o.	Male	170 cm	60 kg	111 MBq
B	O.M	27 y.o.	Male	170 cm	60 kg	111 MBq
C	H.H	26 y.o.	Male	175 cm	63 kg	111 MBq
D	H.T	24 y.o.	Male	174 cm	63 kg	111 MBq
E	K.M	22 y.o.	Male	170 cm	58 kg	111 MBq
F	T.Y	25 y.o.	Male	163 cm	59 kg	111 MBq

Table 2 Study procedures in Phase I study of ^{123}I -BMIPP

Study items		Injection		Time after injection							
		Pre-inj.	↓	15 min	30 min	1 hr	1.5 hr	3 hr	6 hr	24 hr	1 wk
Safety evaluation	Vital sign	○	⋮	○	○	○				○	
	Hematological exam.	○	⋮	○	○	○				○	○
	Biochemical exam.	○	⋮							○	○
	Urinary exam.	○	⋮							○	○
	Diagnosis	○	⋮	○	○	○				○	
Pharmacokinetics	Blood sampling		⋮	—————*		○	○	○	○	○	
	Urinary stored		⋮	—————				—	—	—	
	Whole body imaging		⋮				○	○	○	○	
Myocardial imaging			⋮	Dynamic image		Early image		Late image			
			⋮	—————		—————		—————			
				Planar, SPECT				Planar, SPECT			

*1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 45 min post injection,

前面および後面から全身像を撮像し、各時点での主要臓器における関心領域内の放射能を投与後1.5時間の全身放射能で除することにより %投与量として表した。

なお、排尿は初回は投与後1.5時間の全身像の撮像終了後、それ以降は各時間点の全身像の撮像直前に行った。

6. 心筋イメージング

胸部前面から検出器を指向させ、本剤投与後1分から1分/フレームで4フレーム、その後5分/フレームで4フレームの動態画像を得た。

また、早期像として、投与後30分から前面、左前斜位45°および左側面方向よりプリセットタイム5分でプラナー像を得た。引き続き、1方向40秒で32方向、180°回転でデータ収集を行いSPECT像を得た。また、後期像として投与後3.5時間に早期像と同様の方法でプラナー像およびSPECT像を得た。

用いた装置をTable 4に示した。

7. 「吸収線量」の算出

得られた体内薬物動態の検討結果に基づき体内

動態モデルを設定し、MIRD法に従って主要臓器における本剤による「吸収線量」の算出を行った。

なお、本試験は各医療機関における治験審査委員会の承認を得た後に実施した。

III. 成績

1. 安全性

本剤投与前および投与後で、全例において自・他覚症状の変化は観察されず、また、投与部位における血管痛等も認められなかった。理学的検査については、いずれの項目も正常範囲の変動であり、異常は認められなかった (Table 5-a)。

本剤投与前ならびに投与24時間後および1週間後に実施した臨床検査成績をTable 5-bに示した。血液学的検査および血液生化学的検査については、いずれの被験者においても検査値の変動は正常上限または下限内であり、問題となるような異常変動は認められなかった。尿検査では、1例 (被験者B) において投与後24時間にケトン体が陽性となったが、1週間後には正常となった。ケトン体が陽性となったのは、長時間の絶食が原因であると考えられた。その他の検査項目についてはいずれの被験者も異常は認められなかった。

2. 体内薬物動態

(1) 血中消失

健常人6例における本剤の血中放射能の経時的変化をFig. 1 (投与後0~6時間) およびFig. 2 (投与後0~24時間) に示した。血中放射能は本剤投与後、2.5分の半減期で速やかに消失し、投与後15~30分に最低値を示し投与量の約13%が血中に残存した。血中放射能はその後3時間まで徐々に増加して約20%に達した後再び減少し、投

Table 3 Items of the clinical laboratory tests

Vital signs	Blood pressure, Heart rate, Body temperature, Respiratory rate
Hematological examinations	Red blood cells, Hemoglobin, Hematocrit, Leukocytes, Platelets
Biochemical examinations	T. Protein, Albumin, A/G, BUN, Uric Acid, SCr, Al-P, GOT, GPT, LDH, γ -GTP, T.Bil, D.Bil, T.Chol, Triglyceride, Glucose
Urinary examinations	Appearance, Specific gravity, Sedimentation, pH, Glucose, Protein, Occult blood, Ketone body, Bilirubin, Urobilinogen

Table 4 Instruments used in the study

Institute	Imaging	Scintillation camera	Computer	Collimator*
Kobe City General Hospital	Planar, SPECT Whole body	GE Maxi Camera 400AC GE Starcam 500A/T	DEC Gamma 11	LEHR LEGP
National Cardiovascular Center	Planar, SPECT Whole body	GE Starcam 400AC/T Ohio Nuclear Σ 410S	DEC Gamma 11	LEHR LEGP

*LEHR: Low Energy High Resolution LEGP: Low Energy General Purpose

与後 24 時間での残存血中放射能は約 16% であった。

(2) 尿中排泄

健常人 6 例における本剤の尿中排泄の経時的変化を Fig. 2, 3 に示した。本剤は投与後徐々に尿中に排泄され、累積尿中排泄率は投与後 6 時間で約 10%、24 時間で約 22% であった。

(3) 経時的体内分布

健常人の経時的全身像を Fig. 4 に、また、健常人 6 例における本剤の主要臓器での放射能分布の経時的変化を Fig. 3 に示した。

本剤は投与後早期から、主に心筋および肝臓に集積した。それ以外には筋肉にび漫性に淡く集積するのみで、甲状腺、胃を含む他の特定な臓器への著明な集積はみられなかった。

心筋における本剤の集積率は、投与後 1.5 時間で投与量の $5.4 \pm 0.6\%$ であり、その後は徐々に減少し、3 時間、6 時間および 24 時間ではそれぞれ $5.1 \pm 0.4\%$ 、 $4.2 \pm 0.6\%$ および $3.0 \pm 0.5\%$ であった。

肝臓における本剤の集積率は、投与後 1.5 時間で投与量の $10.0 \pm 1.1\%$ で、その後は心筋に比しやや速やかに減少し、3 時間、6 時間および 24 時間でそれぞれ $8.7 \pm 1.2\%$ 、 $7.8 \pm 1.3\%$ および $5.9 \pm 1.3\%$ であった。

3. 本剤によるシンチグラム

健常人における胸部前面からの連続画像を Fig. 5 に、また、早期像および後期像の多方向ブレンダー像および SPECT 像を Fig. 6-a, 6-b に示した。

本剤は投与後速やかに血中から心筋に移行し、投与後 5 分では心大血管内腔はほとんど描出されず、心筋壁の描出が明瞭となった。心内腔の放射能はその後漸次減少していき、投与後 20 分では左室壁が明瞭に描出された。また、早期像 (LAO 45°) 像では右室の描出もみられた。

本剤の心筋からの洗い出しは緩徐であり、早期像および後期像において明瞭な心筋のブレンダー像および SPECT 像が得られた。早期像と比較すると、後期像では心筋より肝臓の描出が淡く、心筋に比べ肝臓からの放射能の消失が速やかであるこ

Table 5-a Vital signs before and after injection of ^{123}I -IMBPP

Subject	A					B					C				
	Pre	15 min	30 min	60 min	24 hr	Pre	15 min	30 min	60 min	24 hr	Pre	15 min	30 min	60 min	24 hr
Systolic B.P.	114	113	109	103	115	105	100	100	95	100	116	111	104	100	107
Diastolic B.P.	71	67	70	70	69	58	64	68	55	53	72	70	69	65	58
Heart rate	74	74	63	65	63	58	55	55	55	55	44	47	47	50	46
Respiratory rate	20	14	16	14	18	13	22	18	16	22	18	16	16	18	18
Body temperature	36.6	36.9	36.8	36.5	36.2	36.3	36.7	37.0	36.9	36.5	35.9	36.2	36.5	36.5	36.0

Subject	D					E					F				
	Pre	15 min	30 min	60 min	24 hr	Pre	15 min	30 min	60 min	24 hr	Pre	15 min	30 min	60 min	24 hr
Systolic B.P.	114	108	112	101	117	116	110	112	101	113	108	118	115	107	122
Diastolic B.P.	70	67	67	65	71	86	71	73	65	71	69	75	72	69	76
Heart rate	58	56	53	55	54	58	48	57	55	47	59	61	72	60	61
Respiratory rate	20	18	16	16	18	19	18	16	16	16	16	16	16	16	16
Body temperature	36.9	37.1	37.0	37.1	36.2	37.0	37.0	36.9	37.1	36.8	36.2	36.9	36.7	36.8	36.6

Table 5-b Results of hematological, biochemical and urinary examinations before and after injection of ¹²³I-BMIPP

Subject	A			B			C			D			E			F			
	Normal range	Pre	24 hr	1 wk	Pre	24 hr	1 wk	Pre	24 hr	1 wk	Pre	24 hr	1 wk	Pre	24 hr	1 wk	Pre	24 hr	1 wk
Hematological																			
RBC	410-530 × 10 ⁴ /mm ³	452	469	484	446	477	443	426	463	466	551	544	558	527	547	554	543	510	526
Hb	14-18 g/dl	14.7	15.2	15.7	15.0	16.0	14.9	13.4	14.4	14.5	16.9	16.9	17.1	15.7	16.0	16.0	17.3	16.4	16.9
Ht	39-52 %	42	44	45	42	46	42	39	42	43	48	48	49	45	46	47	50	47	48
WBC	4,500-8,500/mm ³	4,400	4,500	4,600	3,900	5,300	5,400	4,200	4,000	4,600	4,700	5,200	5,300	4,900	4,800	5,400	8,700	7,000	8,500
Platelet	13-38 × 10 ⁴ /mm ³	22.1	19.7	17.7	16.2	15.7	16.7	15.8	17.2	18.8	23.3	23.7	21.5	21.4	21.7	14.8	25.9	23.9	22.9
Biochemical																			
TP	6.5-8.2 g/dl	6.5	6.7	6.7	7.2	7.3	7.0	7.3	7.7	7.6	6.8	6.7	7.2	6.9	7.2	7.1	7.6	7.1	7.6
Alb	3.5-5.0 g/dl	4.4	4.5	4.3	4.4	4.5	4.6	4.4	4.6	4.9	4.5	4.5	4.6	4.5	4.6	4.5	5.0	4.6	4.7
A/G	1.1-1.8	2.09	2.04	1.79	1.57	1.60	1.91	1.51	1.48	1.81	1.95	2.04	1.76	1.87	1.76	1.73	1.92	1.84	1.62
BUN	8-20 mg/dl	10.7	12.5	13.1	11.2	11.2	11.0	12.3	11.5	12.1	14.4	13.3	16.6	11.1	11.3	11.5	11.2	11.7	13.0
Uric acid	2.5-7.9 mg/dl	3.4	3.8	5.3	5.6	5.3	4.3	4.3	3.8	4.4	4.7	4.3	4.4	5.8	5.3	5.6	6.8	6.0	6.6
SCr	0.7-1.5 mg/dl	0.9	0.9	0.9	1.0	1.1	1.2	1.1	1.1	1.2	1.1	1.0	1.1	1.2	1.0	1.2	1.1	0.9	1.0
ALP	3-10 KAU	6.7	7.1	6.4	5.4	5.5	5.7	7.6	7.5	8.2	6.3	6.0	5.9	6.7	6.7	6.6	7.2	6.6	6.7
GOT	8-40 U	18	18	21	19	18	14	22	20	18	26	35	31	15	15	33	24	27	24
GPT	5-35 U	14	15	24	11	18	11	18	16	16	29	33	28	9	10	24	26	30	26
LDH	160-400 U	222	187	216	209	178	205	220	200	244	192	201	241	171	232	245	266	231	286
γ-GTP	0-58 mu/ml	18	15	15	14	13	14	11	11	15	26	22	22	16	15	15	29	27	26
T.Bil	0.2-1.0 mg/dl	0.5	0.5	0.4	0.7	0.8	0.7	0.6	0.7	0.7	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.4	0.6	0.3	0.6
D.Bil	0.1-0.4 mg/dl	0.2	0.2	0.1	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2
T.Chol	130-250 mg/dl	140	144	119	224	222	221	178	202	210	134	125	141	166	164	182	172	144	146
Triglyceride	50-160 mg/dl	64	56	61	70	78	103	71	70	83	96	132	73	75	98	81	133	170	90
Glucose	70-110 mg/dl	82	81	92	90	88	81	74	82	70	171	83	80	74	80	78	70	86	72
Urinary																			
Specific gravity		1.032	1.010		1.027	1.024	1.023	1.027	1.018	1.023	1.032	1.027	1.032	1.034	1.027	1.023	1.030	1.026	1.031
pH		5.5	5.5		6.0	6.0	5.0	7.0	7.0	8.0	6.0	7.0	6.0	5.0	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0
Glucose		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Protein		±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±
Occult blood		±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ketone body		-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilirubin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urobilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

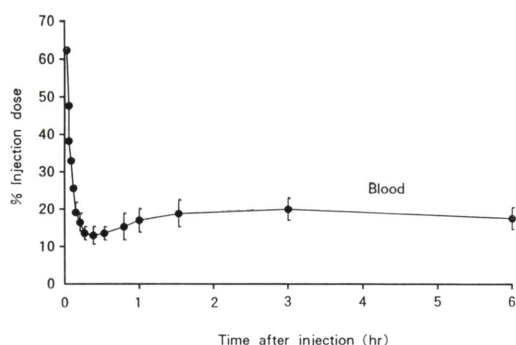


Fig. 1 Sequential change of blood activity at 0-6 hrs after injection of ^{123}I -BMIPP in six normal subjects (mean \pm s.d.).

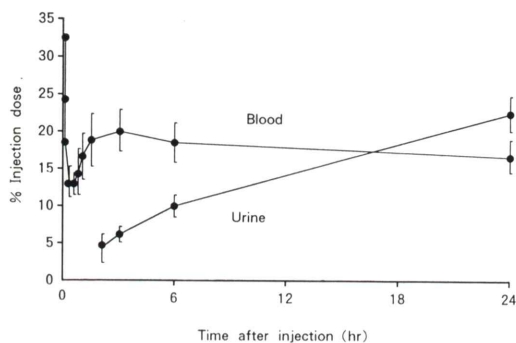


Fig. 2 Sequential changes of activity in the blood and urine at 0-24 hrs after injection in six normal subjects (mean \pm s.d.).

とが示唆された。

4. 吸収線量

得られた体内薬物動態に基づき算出した、主要臓器における本剤による吸収線量を、 ^{201}Tl の吸収線量を参考として Table 6 に示した⁷⁾。本剤による吸収線量は、いずれの臓器においても ^{201}Tl より低値であった。

IV. 考 察

脂肪酸は心筋の主なエネルギー基質であり、各種心疾患において心筋脂肪酸代謝を評価することにより、 ^{201}Tl シンチグラフィによる血流検査では捉えがたい病態の評価や、早期診断が可能になることが期待されてきた。

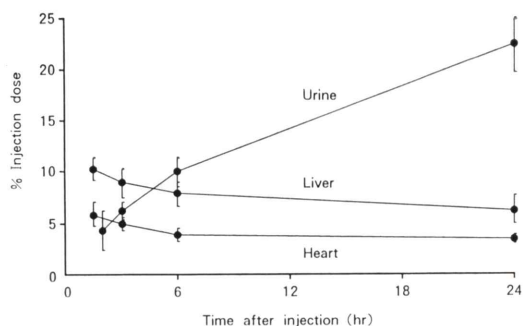


Fig. 3 Sequential changes of the activity in the myocardium, liver and urine at 1.5-24 hrs after injection of ^{123}I -BMIPP in six normal subjects (mean \pm s.d.).

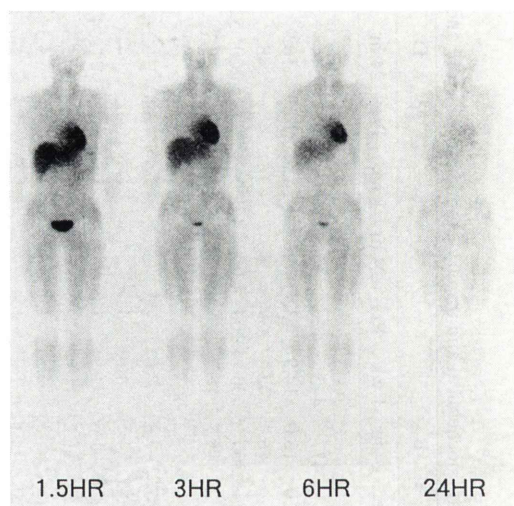


Fig. 4 Anterior whole body images of normal subject (subject C) obtained at 1.5 hrs, 3 hrs, 6 hrs and 24 hrs after injection of ^{123}I -BMIPP.

^{123}I -標識脂肪酸は、直鎖型と側鎖型に大別される。 ^{123}I -直鎖脂肪酸は心筋クリアランスから β 酸化を評価する目的で開発された放射性医薬品であるが、未代謝の標識脂肪酸が血中に逆拡散したり、代謝物の細胞膜透過性に劣るため、そのクリアランスが血流量に左右されるなどの問題点がある。したがって、 ^{123}I -直鎖脂肪酸の心筋クリアランスから心筋の β 酸化を評価することは困難とされている⁸⁾。

^{123}I -BMIPP は ^{123}I -側鎖脂肪酸の一種で、複雑

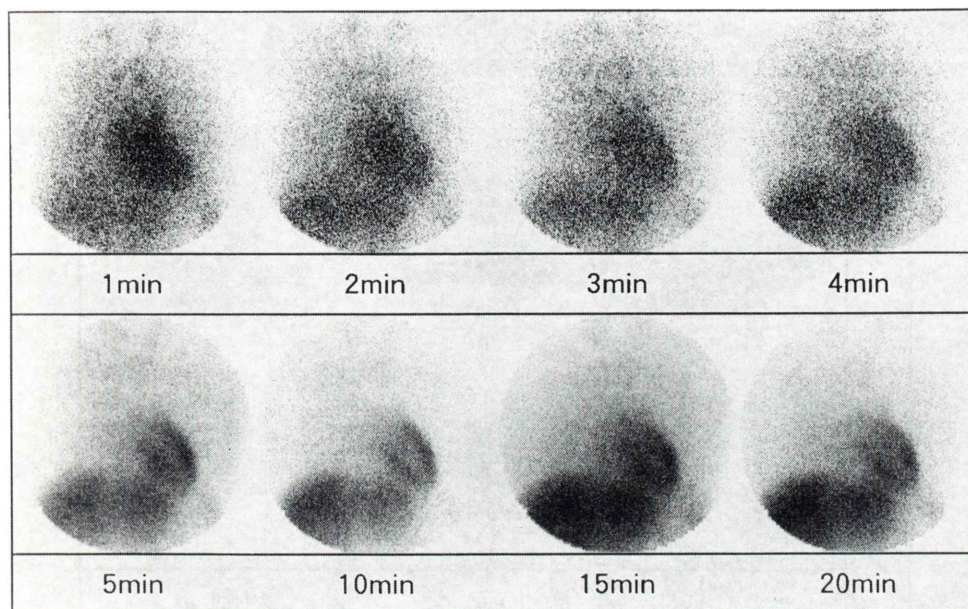


Fig. 5 Sequential anterior images of the myocardium at 0–20 min after injection of ^{123}I -BMIPP.

な洗い出し過程の解析を行わず、心筋内の放射能分布から脂肪酸代謝を評価することを目的にデザインされた放射性医薬品である¹⁾。

^{123}I -BMIPP は β 位にメチル基が導入されており、脂肪酸として細胞内へ取り込まれた後、初期反応では β 酸化を受けず、主としてトリグリセリド合成への変換過程をたどり脂質プールに保持され则认为られている²⁾。

本邦における基礎的検討から ^{123}I -BMIPP の心筋集積は、心筋細胞内のトリグリセリド含有量³⁾、ATP 濃度⁴⁾ およびミトコンドリア機能⁵⁾ の変化を反映することが報告されている。また、前臨床試験において毒性をはじめとする安全性についても特に問題はみられなかった。

したがってこれらの検討結果に基づいて今回本剤の第1相臨床試験を実施した。

本試験における安全性の検討において、明らかに本剤に起因すると考えられる自・他覚症状の変化や問題となるような臨床検査値の異常変動は認められず、本剤の安全性が示唆された。

本剤の体内薬物動態の検討については、初期相の血中消失半減期が本剤では約 2.5 分であり、これは ^{201}Tl の 2.5 分～5 分^{9,10)} と同等ないしは短時間であった。

本剤の血中の放射能が投与後 15～30 分で最低となり、その後再び上昇したのは、早期の体循環で心筋、肝臓および筋肉組織等に取り込まれた本剤が、各組織において代謝され、その代謝物が血中に放出されたものと考えられた。また、本剤は主に心筋、肝臓、膀胱および筋肉等に分布するのみで、腸管への分布はみられなかったことから、本剤は主に腎・尿路系を経て尿中へ排泄されると考えられた。

心筋への集積率は、投与後 1.5 時間で $5.4 \pm 0.6\%$ と、 ^{201}Tl の $3.0 \sim 4.4\%$ ^{11,12)} より高率であった。したがって心筋画像については、投与後早期からバックグラウンドの低い鮮明な多方向プレーナー像および SPECT 像が得られ、3.5 時間後の後期像でも画質の低下は見られなかった。

これらの結果は、全身像により求めた本剤の体

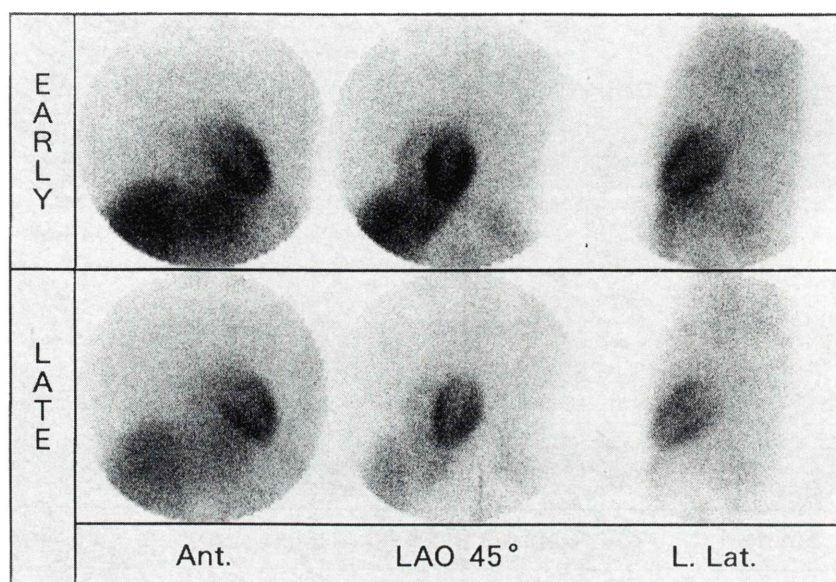


Fig. 6-a Planar images in anterior, LAO 45° and left lateral views at 30 min (Early Image) and 3.5 hrs (Late Image) after injection of ^{123}I -BMIPP.

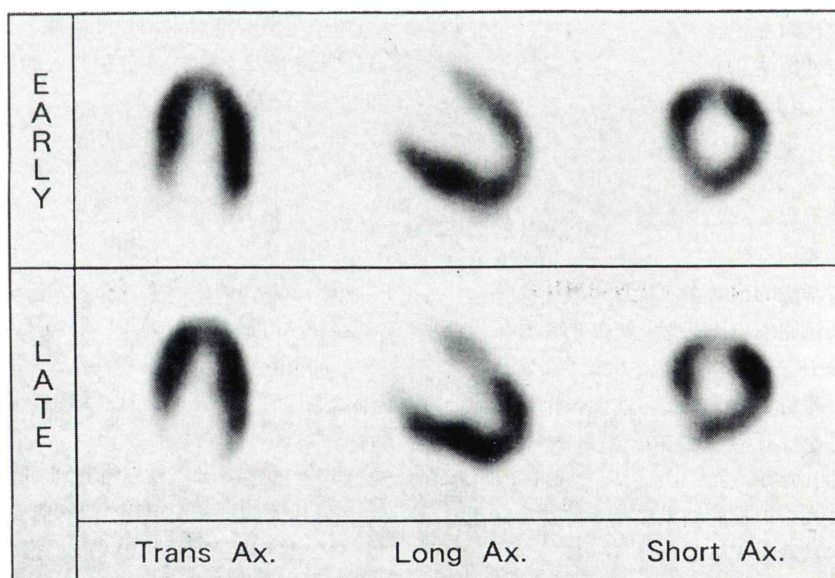


Fig. 6-b SPECT images at 50 min (Early Image) and 4 hrs (Late Image) after injection of ^{123}I -BMIPP in a normal subject.

Table 6 Absorbed doses from ^{123}I -BMIPP in comparison with ^{201}Tl

Organs	^{123}I -BMIPP (mGy/MBq)	^{201}Tl (mGy/MBq)
Heart	0.071	0.173
Liver	0.043	0.127
Kidneys	0.013	0.108
Spleen	0.013	0.122
Bladder wall	0.038	—
Red marrow	0.016	—
Ovaries	0.014	0.192
Testes	0.0098	—
Total body	0.013	0.046

内薬物動態の検討結果とよく一致しており、脂肪酸にメチル基を導入することにより心筋クリアランスを緩徐にするという本剤のドラッグデザインを反映したものと考えられる。

安静時検査にもかかわらず、右室が淡く描出されたのは、 ^{123}I の放出エネルギーが159 keVと、 ^{201}Tl に比しより核医学イメージングに適しているためと考えられた。

また、本剤による吸収線量は、 ^{201}Tl に比し、心筋および肝臓で1/3～1/4、腎で約1/5と⁷⁾、被験者に対する被曝の点でも問題はないと考えられた。

以上、健常人における第1相臨床試験の結果から、本剤は安全性に問題はみられず、投与後長時間にわたり明瞭な心筋像が得られ、心筋脂肪酸代謝の評価に有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Goodman MM, Kirsch G, Knapp FF Jr.: Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal p-iodophenyl-substituted α - and β -methyl branched fatty acids. *J Med Chem* 27: 390-397, 1984
- 2) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 12: S39-S44, 1986
- 3) 藤林靖久, 米倉義晴, 川井恵一, 他: I-123-BMIPPの心筋機能診断薬としての臨床的有用性に関する基礎検討—脂肪酸代謝阻害剤による影響—. *核医学* 25: 1131-1135, 1988
- 4) Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, et al: Myocardial accumulation of iodinated beta-methyl-branched fatty acid analogue, Iodine-125-15-(p-iodophenyl)-3-(R, S)methylpentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* 31: 1818-1822, 1990
- 5) 緒方雅彦: ^{125}I -BMIPPによる心筋ミトコンドリア機能評価—アドリアマイシン心筋障害ラットを用いて—. *核医学* 26: 69-76, 1989
- 6) 藤田達士: 循環血液量. 呼吸と循環 18: 13-24, 1970
- 7) 加藤貞武, 浦久保五郎, 飯尾正宏, 編: 核医学体系第13巻(改訂版) 放射性医薬品・核医学機器便覧. 実業公報社(株), 東京, 1982, p. 27
- 8) Sheon HR, Senekowitsch R, Berg D, et al: Measurement of myocardial fatty acid metabolism: Kinetics of Iodine-123 Heptadecanoic Acid in normal dog hearts. *J Nucl Med* 27: 1449-1455, 1986
- 9) 分校久志, 利波紀久, 久田欣一: 大視野ガンマカメラによる ^{201}Tl 心筋スキャンにおける撮像条件と早期臓器集積の検討. *Radioisotopes* 25: 794-799, 1976
- 10) 鈴木雅紹, 森川正浩, 富田一穂, 他: 塩化タリウム- ^{201}Tl —その体内挙動に関する基礎的ならびに臨床的検討—. *核医学* 15: 27-40, 1978
- 11) Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R, et al: Thallium-201 for medical use I. *J Nucl Med* 16: 151-155, 1975
- 12) 石井 靖, 神原啓文, 米倉義晴, 他: ^{201}Tl による心筋シンチグラフィおよび心筋血流量測定について. *核医学* 13: 787-797, 1976

Summary

The Phase 1 Study of β -methyl-*p*-(^{123}I)-iodophenyl-pentadecanoic Acid (^{123}I -BMIPP)

Kanji TORIZUKA*, Yoshiharu YONEKURA**, Tsunehiko NISHIMURA***,
Nagara TAMAKI**, Toshiisa UEHARA***, Katsuji IKEKUBO***
and Megumu HINO****

**Fukui Medical School*

***Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyoto University*

****Department of Radiology, National Cardiovascular Center*

*****Department of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital*

Phase 1 study of β -methyl-*p*-(^{123}I)-iodophenyl-pentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP), a new radiopharmaceutical developed for the evaluation of myocardial fatty acid metabolism, was performed in six normal volunteers to evaluate its biodistribution and safety. After intravenous injection of 111 MBq of ^{123}I -BMIPP, the agent accumulated to the myocardium rapidly ($5.4 \pm 0.6\%$ at 1.5 hr after injection) and was washed-out slowly ($5.1 \pm 0.4\%$ at 3.0 hr). ^{123}I -BMIPP demonstrated no significant accumulation to any specific organs other than myocardium, liver and muscle.

Myocardium was clearly visualized in the planar

and SPECT images obtained 30 min and 3 hrs after injection. The absorption doses from ^{123}I -BMIPP estimated by MIRD method were lower than those from ^{201}Tl in all organs. Neither adverse reactions nor abnormal clinical laboratory findings were found in the safety evaluation.

These results suggest ^{123}I -BMIPP is a promising agent for evaluating myocardial fatty acid metabolism.

Key words: β -methyl-*p*-(^{123}I)-iodophenyl-pentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP), myocardial fatty acid metabolism, Phase 1 study, Biodistribution, Safety evaluation.