

《技術報告》

中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤

 ^{123}I -イオマゼニルの第3相臨床試験(第1報)

——各種脳疾患等における安全性および臨床的有効性の検討——

鳥塚 莞爾 ^{*1}	上村 和夫 ^{*2}	融 道男 ^{*3}	篠原 幸人 ^{*4}
西村 恒彦 ^{*5}	米倉 義晴 ^{*6}	中川原 譲二 ^{*7}	松田 博史 ^{*8}
坂井 文彦 ^{*9}	松田 一己 ^{*10}	福山 秀直 ^{*11}	森本 清 ^{*12}

要旨 中枢性ベンゾジアゼピン受容体(BZR)に特異的に結合する ^{123}I -イオマゼニル(本剤)の各種脳疾患診断における安全性および有効性を検討するために、全国52施設による多施設共同研究として第3相臨床試験を行った。てんかん、脳血管障害、中枢神経変性疾患および精神神経障害などの各種脳疾患患者655例において本剤が投与された。本剤の安全性については、自・他覚症状および臨床検査において重篤な副作用はみられなかった。本剤の有効性に関しては、解析対象638例中606例(95%)において「きわめて有効」または「有効」と判定された。本剤の投与量は有効性または後期像の画質との間には関連はみられず、それぞれ患者の病態や機器の性能が大きく影響していることが示唆された。本剤は安全性に特に大きな問題はなく、各種脳疾患においてBZRの脳局所分布に関する情報に基づいた有用な診断方法をもたらすことが示唆された。

(核医学 33: 293-301, 1996)

I. はじめに

^{123}I -イオマゼニル(以下、本剤)は中枢性ベンゾジアゼピン受容体(BZR)の局所脳内分布を評価す

^{*1} 福井医科大学(現;京都大学名誉教授), ^{*2} 秋田県立脳血管研究センター, ^{*3} 東京医科歯科大学神経精神科, ^{*4} 東海大学第五内科(神経内科), ^{*5} 大阪大学トレーサ情報解析学講座, ^{*6} 京都大学脳病態生理学講座(現;福井医科大学高エネルギー医学研究センター), ^{*7} 中村記念病院脳神経外科, ^{*8} 国立精神神経センター武蔵病院放射線診療部, ^{*9} 北里大学内科, ^{*10} 国立療養所静岡東病院(てんかんセンター)脳神経外科, ^{*11} 京都大学神経内科(現;脳病態生理学講座), ^{*12} 香川医科大学精神神経科

受付: 7年10月20日

最終稿受付: 7年10月20日

別刷請求先: 東京都千代田区九段北1-13-5 (☎102)
(日本地所第一ビル)

日本メジックス株式会社
開発部

ることにより各種脳疾患の診断を行うことを目的に開発された放射性医薬品である¹⁾。本剤の第1相臨床試験での健常人における脳内および体内の薬物動態から、本剤は脳内中枢性BZRの評価に適する放射性医薬品であることが示唆された²⁾。少数の脳疾患患者における第2相臨床試験では、本剤の安全性に問題はなく、本剤により脳血流検査のみでは得難い、各種脳疾患特有の脳病態生理に関する情報が得られ、脳疾患の病態診断に有用であることが示唆された^{3,4)}。

今回、多数の患者を対象とし、各種脳疾患の診断における本剤を用いたシンチグラフィの安全性、有効性および有用性を検討するため、平成6年11月～平成7年3月にTable 1に示す全国52施設において第3相臨床試験を実施した。本報では全疾患群を対象とした本剤の安全性、有効性および有用性に関する成績を中心に報告し、各疾患

Table 1 Institutions collaborating in the study

旭川医科大学医学部附属病院 総合病院旭川赤十字病院 中村記念病院 北海道脳神経外科記念病院 札幌麻生脳神経外科病院 大川原脳神経外科病院 秋田県立脳血管研究センター ¹⁾ 東北大学加齢医学研究所附属病院 東北大学医学部附属病院 福島県立医科大学附属病院 新潟大学医学部附属病院 国立療養所犀潟病院	放射線科, 脳神経外科 脳神経外科 ¹⁰⁾ 脳神経外科 ⁵⁾ 放射線科 ¹¹⁾ 核医学診療科 ¹²⁾ 放射線科, 脳神経外科 放射線科, 神経精神科 放射線科 ¹³⁾ 放射線科, 神経内科 精神科 ¹⁴⁾ 核医学科, 精神神経科 放射線科, 第 4 内科 脳神経外科 放射線科 ¹⁵⁾ 放射線科, 神経内科 ¹⁶⁾ 神経精神科 ²⁾ , 放射線科 放射線科 放射線科, 精神神経科 第 2 内科 ¹⁷⁾ , 放射線科 第 2 内科, 精神科 放射線科, 神経内科 放射線科, 内科 ⁸⁾ 第 5 内科 ³⁾ 神経放射線科, 神経内科 脳神経外科 ⁷⁾ , 小児科 精神科 放射線科, 脳神経外科 放射線科 ¹⁸⁾ 脳神経外科, 神経内科 放射線科, 神経内科	金沢大学医学部附属病院 金沢医科大学病院 富山医科薬科大学医学部附属病院 福井医科大学医学部附属病院 京都大学医学部附属病院 京都府立医科大学附属病院 滋賀医科大学附属病院 滋賀県立成人病センター 大阪大学医学部附属病院 大阪医科大学附属病院 大阪市立大学医学部附属病院 国立循環器病センター 兵庫医科大学病院 兵庫県立姫路循環器病センター 岡山大学医学部附属病院 川崎医科大学附属病院 広島市民病院 愛媛大学医学部附属病院 九州大学医学部附属病院 久留米大学医学部附属病院 聖マリア病院 宮崎医科大学附属病院 鹿児島大学医学部附属病院	核医学科, 神経精神科 ¹⁹⁾ 放射線科, 神経内科 神経科精神科, 放射線科 放射線科 核医学科, 神経内科 ⁹⁾ 脳病態生理学講座 ⁶⁾ 脳神経外科, 心臓血管外科 放射線科 脳・血管系老化研究センター 神経内科学部門 放射線科, 精神神経科 脳神経外科 神経内科 ²⁰⁾ 放射線科 ²²⁾ ハイブリッド・情報解析学講座 ⁴⁾ 放射線科, 第 1 内科 核医学研究室, 脳神経外科 放射線診療部 ²³⁾ , 脳血管内科 核医学診療部, 第 5 内科 ²¹⁾ 神経内科 放射線科, 精神神経科 核医学科 ²⁴⁾ , 神経内科 救急医学 (第 2) 神経科 放射線科 ²⁵⁾ , 脳神経外科 放射線科 ²⁶⁾ , 放射線部 放射線科, 小児科 精神神経科 脳神経外科 ²⁷⁾ , R I センター 放射線科, 精神科 第 3 内科 放射線科, 心身医療科 神経精神科
群馬大学医学部附属病院 埼玉医科大学総合医療センター 東京大学医学部附属病院 慶應義塾大学病院 東京医科歯科大学医学部附属病院 東京女子医科大学病院 東京慈恵会医科大学附属病院 日本医科大学付属第一病院 東邦大学医学部附属大森病院 虎の門病院 北里大学病院 東海大学医学部附属病院 東京都立神経病院 国立療養所静岡東病院 浜松医科大学医学部附属病院 藤田保健衛生大学医学部附属病院 三重大学医学部附属病院			

治験総括医師: 福井医科大学 鳥塚 莞爾 世話人: 上村 和夫¹⁾, 融 道男²⁾, 篠原 幸人³⁾, 西村 恒彦⁴⁾
幹事: 中川原 譲二⁵⁾*, 松田 博史* (国立精神神経センター武蔵病院 放射線診療部), 坂井 文彦⁶⁾, 松田 一己⁷⁾*,
米倉 義晴⁸⁾*, 福山 秀直⁹⁾*, 森本 清* (香川医科大学医学部附属病院 精神神経科) (*は判定委員を兼ねる)
判定委員: 牧野 憲一¹⁰⁾, 畑澤 順¹¹⁾, 伊藤 浩¹²⁾, 小田野 行男¹³⁾, 藤田 基¹⁴⁾, 百瀬 敏光¹⁵⁾, 天野 隆弘¹⁶⁾,
北村 伸¹⁷⁾, 外山 宏¹⁸⁾, 地引 逸亀¹⁹⁾, 生天目 英比古²⁰⁾, 立花 久大²¹⁾, 橋川 一雄²²⁾, 林田 孝平²³⁾,
小野 志磨人²⁴⁾, 棚田 修二²⁵⁾, 桑原 康雄²⁶⁾, 鳥越 隆一郎²⁷⁾

群別の有効性に関しては第 2 報～第 4 報に報告する⁵⁻⁷⁾。

II. 対象および方法

本試験の実施に際しては、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP) を遵守して実施した。

1. 対 象

てんかん, 脳血管障害, 中枢神経変性疾患 (以下, 変性疾患) などの脳疾患および神経症性障害などの BZR が関与する精神神経障害 (以下, 精神神経障害) の患者を対象とした。ただし, 18 歳未満または 80 歳を超える患者, 重篤な合併症を有

する患者, 薬物等に対する重篤なアレルギーを有する患者, ならびに妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人, その他, 治験の対象として治験担当医師 (以下, 担当医) が不適当であると判断した患者等は対象から除外することとした。

本試験の実施に際しては, 各実施医療機関の治験審査委員会の承認を得た。また, 必要な疾患においては, 当該医療機関の倫理委員会の承認を得ることとした。担当医は被験者または必要に応じて代理人に本試験の内容について十分に説明し, 原則として文書による同意を得た。

2. 試験薬剤

本剤 (開発コード: NMA16, 日本メジフィジックス社製) は1バイアル (1.5 ml) 中, ヨウ素-123として検定日時において 167 MBq, エチル 5,6-ジヒドロ-7-ヨード-5-メチル-6-オキソ-4H-イミダゾ [1,5a][1,4] ベンゾジアゼピン-3-カルボキシレート (イオマゼニル) 0.75 μg を含む注射剤である。

3. 投与量および投与方法

本剤 111~222 MBq を安静状態にて静脈内に1回投与した。なお, 検査日前日および当日にヨウ化カリウム等を内服させるなどの方法により, 甲状腺ブロックを行うこととした。また, ベンゾジアゼピン系薬剤を服用中の場合は, 可能であれば担当医の判断に基づき本剤投与前に必要な期間休薬を行うこととした。

4. 本剤による核医学検査

本剤投与後約 15 分および約 3 時間を撮像中心時間とした脳 SPECT 像を得, それぞれ本剤の早期 SPECT 像および後期 SPECT 像 (以下, それぞれ早期像および後期像) とした。

5. 安全性の検討

本剤投与前後の自・他覚症状の変化を調査すると共に, 本剤投与前および投与後 (それぞれ1週間以内を目処) に臨床検査を実施することとした。何らかの異常がみられた場合には, 本剤との

因果関係について, 「1. 多分関連なし」, 「2. 関連の可能性あり」, 「3. おそらく関連あり」, 「4. 明らかに関連あり」および「5. 関連不明」の5段階で判定した。本剤の安全性に関し担当医は「1. 全く問題ない」, 「2. やや問題あり」, 「3. 問題あり」, 「4. 重大な問題あり」および「9. 判定不能」で判定した。

6. 所見・画質判定 (委員会判定)

本剤の成績を統一化された判定基準で検討するために判定委員会を設け, 各施設から提出された早期像および後期像, また施行されている場合には血流像ならびに MRI または X 線 CT (以下, MRI/CT) の所見判定を行った。また, 後期像の画質について, 「Excellent」, 「Good」, 「Fair」および「Poor」の4段階で判定した。

7. 有用性の判定 (担当医判定)

担当医は患者背景と各画像診断の所見に基づいて以下の判定 (担当医判定) を行った。

(1) 有効性の判定

本剤の有効性について, 「1. きわめて有効: 本剤に特異的で貴重な情報が得られた」, 「2. 有効: 他検査と同等または相補的な情報が得られた」, 「3. やや有効: 得られた情報の価値が低かった」, 「4. 無効: 有効な情報は全く得られなかった」および「9. 判定不能: 何らかの理由で有効性を判定で

Table 2 Evaluation of clinical effectiveness: analyzed and excluded cases

Disease	Total number of cases	Number of cases	
		Excluded ¹⁾	Analyzed
Epilepsy	122 (18.6%)	1 (5.9%)	121 (19.0%)
Cerebrovascular diseases	283 (43.2%)	6 (35.3%)	277 (43.4%)
Degenerative disorders ²⁾	173 (26.4%)	4 (23.5%)	169 (26.5%)
Mental disorders ³⁾	58 (8.9%)	4 (23.5%)	54 (8.5%)
Other cerebral disorders	19 (2.9%)	2 (11.8%)	17 (2.7%)
Total	655 (100%)	17 (100%)	638 (100%)

¹⁾ Reasons for exclusion

Age over 80 y.o. or under 18 y.o.: Eight cases

Late images were not obtained: Three cases

Late images were obtained five hours after the injection: One case

Excluded as ethically inappropriate case: Five cases

²⁾ Degenerative disorders of central nervous system

³⁾ Mental disorders relating to benzodiazepine receptors

Table 3 Cases with abnormal findings detected by each brain tomographic imaging technique

Disease	MRI or X-ray CT	CBF-SPECT	¹²³ I-Iomazenil		
			Early	Late	Early/Late ¹⁾
Epilepsy	43/71 (60.6%)	78/94 (83.0%)	91/121 (75.2%)	102/121 (84.3%)	105/121 (86.8%)
Cerebrovascular diseases	175/186 (94.1%)	194/208 (93.3%)	253/276 (91.7%)	247/277 (89.2%)	264/277 (95.3%)
Degenerative disorders ²⁾	103/136 (75.7%)	115/133 (86.5%)	156/168 (92.9%)	159/169 (94.1%)	162/169 (95.9%)
Mental disorders ³⁾	11/37 (29.7%)	14/40 (35.0%)	19/58 (32.8%)	31/54 (57.4%)	34/58 (58.6%)
Other cerebral disorders	14/16 (87.5%)	12/15 (80.0%)	16/16 (100.0%)	15/17 (88.2%)	17/17 (100.0%)
Total	346/446 (77.6%)	413/490 (84.3%)	535/639 (83.7%)	554/638 (86.8%)	582/642 (90.7%)

¹⁾ Early/Late: The proportion of cases with abnormal findings detected by either early or late image of ¹²³I-Iomazenil (IMZ).

Both early and late ¹²³I-IMZ images were obtained in 635 cases, only early images in four cases and only late images in three cases.

²⁾ Degenerative disorders of central nervous system

³⁾ Mental disorders relating to benzodiazepine receptors

きなかった」の基準で判定した。

(2) 有用性の判定

本剤の安全性および有効性を総合して本剤の有用性について「1. きわめて有用」, 「2. 有用」, 「3. やや有用」, 「4. 無用」および「9. 判定不能」の基準で判定した。

8. 解析対象の採否

幹事・世話人会において、安全性および有効性の解析対象の採否について検討し、また、副作用および臨床検査値の異常が疑われた症例について本剤との因果関係について再評価を行った。

9. 統計学的検査

2 群間の所見の比較には、Fischer の直接確率計算を用いた。有意水準は 5% とした。

III. 成 績

1. 解析対象

本試験で本剤が投与された症例は 655 例であった。安全性についてはこれら 655 例全例について検討した。

有効性(画質判定を含む)および有用性に関しては、幹事・世話人会において協議し、以下の症例を解析対象から除外した。すなわち 18 歳未満および 80 歳を超える 8 例、本剤の後期像が得られなかった 3 例、本剤の後期像の撮像中心時間が大幅にずれた 1 例、および倫理的観点から対象とし

て不適当とされた 5 例(植物状態の患者 4 例および遷延性意識障害を有した 1 例)を除外し、有効性の検討は 638 例で行った。疾患別の対象の内訳を Table 2 に示す。

2. 安全性の検討

(1) 自・他覚症状の変化

自・他覚症状の変化「あり」と判定されたものは 655 例中 5 例であった。そのうち、口腔内に一過性に悪臭が出現した 1 例および注射部に発赤の出現した 1 例について、本剤との関連がそれぞれ「明らかに関連あり」および「関連の可能性あり」とされたが、いずれも軽度で一過性のものであることから、本剤の安全性に問題はないと判定された。その他、尿の着色が 1 例、また、頭痛が 2 例でみられたが、それぞれ、治療薬による尿着色、また、検査中の頭部固定および患者が神経質であったことによる頭痛と考えられ、本剤との関連はいずれも「多分関連なし」とされた。

(2) 臨床検査

臨床検査値については本剤の投与前および投与後 14 日以内に検査が施行された例につき解析を行った。本剤が投与された 655 例のうち、552 例で本剤の投与前および投与後 14 日以内に臨床検査が施行された。そのうち 189 例で臨床検査値の異常変動がみられ、181 例において本剤との関係は「多分関連なし」と判定された。

Table 4 Image quality of late ^{123}I -Iomazenil images as function of the injected dose (Evaluated by Committee)

Injected dose	Image quality ¹⁾				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
111 MBq	4 (33.3%)	8 (66.7%)	0	0	12 (100%)
167 MBq	215 (37.9%)	280 (49.4%)	70 (12.4%)	2 (0.4%)	567 (100%)
222 MBq	21 (35.6%)	28 (47.5%)	10 (17.0%)	0	59 (100%)
Total	240 (37.6%)	316 (49.5%)	80 (12.5%)	2 (0.3%)	638 (100%)

¹⁾ Incidence and percentage of each case

本剤との関連が否定されなかった8例でみられた臨床検査の異常変動の発現例数 (発現率) は、白血球、好塩基球および好中球の増多が1例 (0.18%, 0.20% および 0.20%), GOT および GPT の上昇が4例 (0.73% および 0.73%), γ -GTP の上昇が2例 (0.38%), LDH の上昇が3例 (0.56%), Al-P の上昇、尿酸の上昇および尿糖陽性がそれぞれ1例 (0.19%, 0.20% および 0.21%) であった。前述の8例のうち1例は肝機能指標が異常高値を示し、本剤と「おそらく関連あり」とされ、安全性は「やや問題あり」と判定された。また、1例で白血球数が増加し、本剤とは「関連不明」とされ、安全性についても「判定不能」とされた。これら2例については、追跡調査により正常に復していることが確認された。その他の6症例についても追跡調査により、正常値 (5例) または軽微の異常 (1例) に回復していることが確認された。

(3) 安全性の判定

担当医による本剤の安全性の判定は投与された655例のうち、前述の「やや問題あり」および「判定不能」と判定された各1例を除く653例 (99.7%) で「全く問題ない」とされた。以上の結果から、本剤の安全性については特に問題ないと考えられた。

3. 全疾患群における各検査の異常出現率 (委員会判定)

各疾患群別のMRI/CT、血流像、早期像および後期像について、症例毎の委員会判定における異常所見の出現率 (異常出現率) を比較した (Table 3)。全体として異常出現率はMRI/CT および後期

像でそれぞれ78% および87% であり、後期像の方が高値であった ($p < 0.0001$)。MRI/CT の異常出現率はてんかんおよび精神神経障害ではそれぞれ61% および30% であり、後期像 (それぞれ84% および57%) の方が高率であった ($p < 0.0001$)。

血流像と後期像の比較においても、異常出現率は脳血管障害を除き、いずれの疾患群でも後期像が上回り、変性疾患および精神神経障害においては有意に高かった ($p < 0.05$)。脳血管障害では早期像または後期像のいずれかで異常がみられた症例の割合は、MRI/CT および血流像と同等であった。

4. 投与量別の画質および有効性の検討

(1) 投与量と画質 (委員会判定)

後期像の画質の判定結果を投与量別に Table 4 に示す。投与量と画質との間に関連はみられなかった。

(2) 投与量別の有効性 (担当医判定)

担当医による有効性の判定結果を投与量別に Table 5 に示す。投与量と有効性の間に関連はみられなかった。したがって、以下の検討については全投与量群についての成績をまとめて述べる。

5. 有効性の判定結果 (担当医判定)

担当医による疾患別の有効性の判定を Table 6 に示す。

「きわめて有効」および「有効」 (有効以上) と判定された症例は、てんかんでは83% であったが、それ以外の疾患群ではいずれも96% 以上の高い有効率を示し、有効性の解析対象638例中606例 (95%) で有効以上と判定された。

Table 5 Clinical effectiveness of ^{123}I -Iomazenil studies in terms of the injected dose (Evaluated by the Investigators)

Injected dose	Clinical effectiveness ¹⁾					Total
	Highly effective	Effective	Fairly effective	Not effective	Unevaluable	
111 MBq	4 (33.3%)	8 (66.7%)	0	0	0	12 (100%)
167 MBq	197 (34.7%)	346 (61.0%)	16 (2.8%)	7 (1.2%)	1 (0.2%)	567 (100%)
222 MBq	20 (33.9%)	31 (52.5%)	5 (8.5%)	2 (3.4%)	1 (1.7%)	59 (100%)
Total	221 (34.6%)	385 (60.3%)	21 (3.3%)	9 (1.4%)	2 (0.3%)	638 (100%)

¹⁾ Incidence and percentage of each case**Table 6** Clinical effectiveness of ^{123}I -Iomazenil studies as function of the disease (Evaluated by the Investigators)

Disease	Clinical effectiveness ¹⁾					Total
	Highly effective	Effective	Fairly effective	Not effective	Unevaluable	
Epilepsy	20 (16.5%)	80 (66.1%)	11 (9.1%)	9 (7.4%)	1 (0.8%)	121 (100%)
Cerebrovascular disease	113 (40.8%)	158 (57.0%)	6 (2.2%)	0	0	277 (100%)
Degenerative disorders ²⁾	65 (38.5%)	101 (59.8%)	3 (1.8%)	0	0	169 (100%)
Mental disorders ³⁾	14 (25.9%)	38 (70.4%)	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	54 (100%)
Other cerebral disorders	9 (52.9%)	8 (47.1%)	0	0	0	17 (100%)
Total	221 (34.6%)	385 (60.3%)	21 (3.3%)	9 (1.4%)	2 (0.3%)	638 (100%)

¹⁾ Incidence and percentage of each case²⁾ Degenerative disorders of central nervous system³⁾ Mental disorders relating to benzodiazepine receptors

担当医が「判定不能」とした 2 例は、てんかんの「検査中頻回に発作を生じており、このような状態における BZR 結合能の様子が不明」、また、精神神経障害の「後期像が技術的問題により十分な情報が得られなかった」の各 1 例であった。「無効」とされた 9 例はいずれもてんかんの症例で、異常所見が得られなかった症例であった。

てんかんにおいて「やや有効」とされた 11 例の内訳は、本剤により BZR の異常はないことは示唆されたが、焦点部位が判明しなかったもの 3 例、および、本剤で異常はみられたが、脳波その他の所見から推測される異常部位と一致しなかったものが 8 例であった。脳血管障害、変性疾患および精神神経障害で「やや有効」とされた 10 例の内訳は、臨床症状または病態と一致した異常がみられなかったもの 5 例、脳血流検査を上回る情報が得られなかったもの 3 例、形態学的検査と一致

しなかった 1 例および得られた正常所見が true negative であるか否かが不明であった 1 例である。

6. 有用性の検討 (担当医判定)

有用性については、本剤の安全性に著しい問題があった症例がなかったため、有効性の判定結果と並行し、解析対象症例の 95% において「きわめて有用」または「有用」と判定された。

IV. 考 察

本剤投与後の自・他覚症状および臨床検査で異常がみられ、本剤との関連が否定されなかった症例が、それぞれ 2 例および 8 例でみられたが、これらの異常はいずれも一過性であり重篤な副作用はなかった。本剤の安全性に関しては全 655 例中 653 例 (99.7%) で「全く問題ない」とされ、特に問題ないと考えられた。

本剤の画質および有効性に関して投与量別に検

討した結果、両項目とも投与量との関連はみられなかった(Table 4, 5)。これらの結果は第2相臨床試験における検討結果と同様であり³⁾、本剤の画質および有効性はそれぞれ患者の疾患や病態およびSPECT装置の性能に依存するところが大きいためであると考えられた。

MRI/CTの形態学的検査は、脳血管障害においては94%と高い異常出現率を示したが、明らかな器質的異常を伴うことが少ないてんかんや精神神経障害での異常出現率は61%および30%と低く、後期像ではこのような疾患群においても84%および57%と比較的高率に異常が検出できた(Table 3)。

脳血管障害において後期像での異常出現率がMRI/CTよりも低かったのは、BZRの分布密度が低い白質²⁾における神経学的には無症候性の小さな病変までMRI/CTで描出されたためであると考えられる。後期像の異常出現率が血流像より低かったのは、皮質血流低下領域において神経細胞障害が著しくない領域では、後期像はその病態を反映して著しい変化はみられない^{3,7)}ためであり、脳血管障害における本剤の高い有効率は(Table 6)、このような理由によると考えられる。

変性疾患や精神神経障害では、MRI/CTや血流像よりも後期像の異常出現率が高かった。変性疾患では、後期像によりMRI/CTでは描出されない神経細胞の萎縮や脱落の進行をより早期に検出するものと考えられた³⁾。精神神経障害では、MRI/CTは器質的異常を除外するためには有効ではあるが、精神神経症候と直接関連した異常を捉えることは困難であり、また、血流異常を伴わない精神神経症候について、後期像ではBZR結合能の変化に基づく異常として、血流像に比し、より高率に検出するものと考えられた^{4,5)}。本剤SPECT像と脳血流像の比較およびその臨床的意義については、各疾患群ごとに第2~4報^{5~7)}で詳細に報告する。

本剤の有効性に関して、てんかんにおいては有効以上の症例が83%と他の疾患群に比較して低かった(Table 6)。「やや有効」とされた11例のう

ち8例は本剤で異常がみられたが、脳波その他の所見から推測される異常部位と一致しなかった症例であった。第2相臨床試験において、本剤の異常部位は確定診断と高率に一致することが報告されており⁸⁾、本試験における他検査との比較については第3報⁶⁾に報告する。てんかんにおいては、本剤により異常所見が得られなかったために「やや有効」または「無効」とされた症例があった。てんかんの焦点部位における本剤の集積については、後期像での集積低下所見の有無が、焦点部位における硬化所見の有無および神経脱落の程度と相関する^{8,9)}ことを考慮すると、後期像における所見の有無により抗てんかん薬の適応などの治療方針の決定に有効な情報が得られる可能性もあり、長期の追跡によりその臨床的意義を検討する価値があると考えられる。てんかん以外の疾患群では「無効」とされた症例はなく、いずれも96%以上の高い有効率であった。

以上のように、本剤の有効性は解析対象全体の95%で有効以上と判定され、本剤の各種脳疾患における有効性は高いものと判断される。

V. 結 語

本剤の安全性および有効性の検討結果から、本剤は安全性に特に問題はなく、また、95%の症例で有効以上と判定され、各種脳疾患の診断における本剤の有効性は高いものと考えられた。

文 献

- 1) Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PH, Delaloye B, Riccabona G, Bangerl I, et al: In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: A new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* 31: 1007-1014, 1990
- 2) 米倉義晴, 西澤貞彦, 田中富美子, 石津浩一, 岡沢秀彦, 藤田 透, 他: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 ^{123}I -イオマゼニルの第1相臨床試験. *核医学* 32: 87-97, 1995
- 3) 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 米倉義晴, 中川原譲二, 福山秀直, 他: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 ^{123}I -イオマゼニルの第2相臨床試験(第1報)——投与量および適応疾患の検討——. *核医学* 33: 179-190, 1996

- 4) 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 米倉義晴, 中川原譲二, 福山秀直, 他: 中枢ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 ^{123}I -イオマゼニルの第 2 相臨床試験 (第 2 報)——各種脳疾患における臨床的有用性の検討——. 核医学 33: 191-205, 1996
- 5) 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 篠原幸人, 西村恒彦, 米倉義晴, 他: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 ^{123}I -イオマゼニルの第 3 相臨床試験 (第 2 報)——中枢神経変性疾患および精神神経障害における臨床的有用性の検討——. 核医学 33: 303-318, 1996
- 6) 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 篠原幸人, 西村恒彦, 米倉義晴, 他: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 ^{123}I -イオマゼニルの第 3 相臨床試験 (第 3 報)——てんかんにおける臨床的有用性の検討——. 核医学 33: 319-328, 1996
- 7) 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 篠原幸人, 西村恒彦, 米倉義晴, 他: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 ^{123}I -イオマゼニルの第 3 相臨床試験 (第 4 報)——脳血管障害における臨床的有用性の検討——. 核医学 33: 329-344, 1996
- 8) 土井俊明, 西村成子, 久保田裕子, 大坪俊昭, 鳥取孝安, 三原忠紘, 他: 難治部分てんかん脳におけるベンゾジアゼピン受容体の変化——摘出標本の autoradiogram 所見と ^{123}I -iomazenil SPECT の比較——. 難治てんかんの治療法開発に関する研究, 厚生省精神・神経疾患研究 (4 指-3) 平成 6 年度研究報告書; 69-73
- 9) Johnson EW, de Lanerolle NC, Kim JH, Sundaresan S, Spencer DD, Mattson RH, et al: "Central" and "peripheral" benzodiazepine receptors: Opposite changes in human epileptogenic tissue. Neurology 42: 811-815, 1992

Summary

A Phase 3 Clinical Trial of ^{123}I -Iomazenil, a New Central-Type Benzodiazepine Receptor Imaging Agent (Part 1) —Report on Clinical Usefulness in Diagnosis of Various Brain Diseases—

Kanji TORIZUKA^{*1}, Kazuo UEMURA^{*2}, Michio TORU^{*3}, Yukito SHINOHARA^{*4},
Tsunehiko NISHIMURA^{*5}, Yoshiharu YONEKURA^{*6}, Jyoji NAKAGAWARA^{*7}, Hiroshi MATSUDA^{*8},
Fumihiko SAKAI^{*9}, Kazumi MATSUDA^{*10}, Hidenao FUKUYAMA^{*11} and Kiyoshi MORIMOTO^{*12}

^{*1}*Fukui Medical School (Currently Professor Emeritus, Kyoto University),*

^{*2}*Akita Research Institute for Brain and Blood Vessels, ^{*3}Department of Psychiatry, Tokyo Medical and Dental University, ^{*4}Department of Neurology, Tokai University, ^{*5}Department of Tracer Kinetics, Osaka University, ^{*6}Department of Brain Pathophysiology, Kyoto University (currently Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical School), ^{*7}Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, ^{*8}Department of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders, NCNP, ^{*9}Department of Internal Medicine, Kitasato University, ^{*10}Department of Neurosurgery, National Epilepsy Center, Shizuoka-Higashi Hospital, ^{*11}Department of Neurology (currently Department of Brain Pathophysiology), Kyoto University, and ^{*12}Department of Neuropsychiatry, Kagawa Medical School*

Iomazenil (IMZ) is a partial inverse agonist of central-type benzodiazepine receptors (BZR) which binds specifically to BZR with high affinity. The safety and clinical effectiveness of ^{123}I -IMZ SPECT in the diagnosis of brain diseases were evaluated in 655 patients with various brain diseases, such as epilepsy, cerebrovascular diseases, degenerative diseases and mental disorders relating to BZR. This was a Phase 3 study conducted as a multicenter trial at 52 collaborating institutions. There were no significant adverse reactions in the clinical symptoms or abnormal laboratory test values. The investigators judged ^{123}I -IMZ SPECT to

be effective in 95% of 638 analyzed cases. The injected dose did not correlate with the image quality or the clinical effectiveness of ^{123}I -IMZ SPECT, suggesting that these items depend largely on the characteristics of the apparatus used, the disease or pathology of the patients, rather than the dose. We conclude that ^{123}I -IMZ imaging is safe and provides effective information based on BZR binding which is useful in the diagnosis of various brain diseases.

Key words: ^{123}I -Iomazenil, Benzodiazepine receptor, Central nervous system disorders, Phase 3 study, Neuronal damage.