

## 〈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 <sup>123</sup>I-イオマゼニルの第1相臨床試験

米倉 義晴\*      西澤 貞彦\*\*      田中富美子\*\*      石津 浩一\*\*  
岡沢 秀彦\*\*      藤田 透\*\*      小西 淳二\*\*      鳥塚 莞爾\*\*\*

**要旨** 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るために開発された <sup>123</sup>I-イオマゼニルの安全性および薬物体内動態の検討を目的として、健常成人男子6例を対象に第1相臨床試験を実施した。本剤の脳への集積は、投与後10~20分で11.7±1.6%と最大に達した後、徐々に消失した。脳内局所における分布は、投与直後(0~10分)にはほぼ脳血流を反映する取り込みを示したが、投与後2~3時間以降では、深部灰白質における早い洗い出しがみられ、BZRの局在を反映した脳内分布を示し、本剤がBZR指向性の薬剤であることが示された。脳以外の臓器への著明な集積はみられなかった。また、本剤に起因すると考えられる自・他覚症状の変化、理学所見の変化あるいは臨床検査値の異常変動はいずれもみられず、また本剤による吸収線量も問題になる線量とは考えられなかった。本剤はBZRの局所脳内分布の評価に適した放射性医薬品であると考えられた。

(核医学 32: 87-97, 1995)

### I. はじめに

ベンゾジアゼピン受容体(以下、BZR)には中枢性および末梢性のタイプがあり、中枢性BZRは主に中枢神経細胞に存在し、抑制性の神経伝達に関与することが知られている。中枢性BZRは、てんかん<sup>1)</sup>をはじめ、ハンチントン病<sup>2)</sup>やアルツハイマー型老人性痴呆<sup>3)</sup>など各種脳疾患において、その脳内分布が変化することが報告されている。

<sup>123</sup>I-イオマゼニル(以下、本剤)は中枢性BZRに特異的に結合し、SPECTを用いてBZRの局所脳内分布を評価することにより各種脳疾患の診断を

行うために開発された放射性医薬品である。本剤は脳への高い集積と中枢性BZRに対する高い親和性を示し<sup>4)</sup>、諸外国における臨床研究で、てんかんをはじめとする脳疾患において臨床の有用性が示唆されている<sup>5-10)</sup>。

今回、本剤のヒトにおける安全性と薬物体内動態を検討するため健常成人男子を対象とした第1相臨床試験を、平成5年7月から8月にかけて京都大学医学部附属病院において実施したので、その結果を報告する。

### 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常成人男子に、試験の目的、内容について事前に十分な説明をした後、医師による診察、X線CT、心電図検査、胸部レントゲン検査、脳波検査、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査を行い、脳疾患診断薬の健常ボランティアとして不適当な

\* 京都大学医学部脳病態生理学講座

\*\* 同 放射線核医学科

\*\*\* 福井医科大学

受付：6年7月29日

最終稿受付：6年11月8日

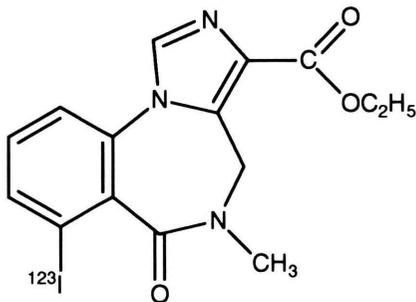
別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町54 (☎606)

京都大学医学部脳病態生理学講座

米倉 義 晴

**Table 1** Subject in the Phase I clinical study of  $^{123}\text{I}$ -iomazenil

Subject	Age (y.o.)	Height (cm)	Weight (kg)
A	32	169.5	65.0
B	32	162.0	58.0
C	61	177.0	79.5
D	50	168.0	53.0
E	39	168.0	62.5
F	24	178.0	62.5
mean $\pm$ SD	39.7 $\pm$ 12.4	170.4 $\pm$ 5.5	63.4 $\pm$ 8.2

**Fig. 1** Chemical structure of  $^{123}\text{I}$ -iomazenil.

所見が認められなかった6名を対象とした (Table 1). 本試験については当院の治験審査委員会の承認を得、また、被験者から文書による同意を得て行った。

## 2. 試験薬剤

試験薬剤 (開発コード: NMA16, 日本メジフィジックス社製) は1バイアル (1.0 ml) 中、主成分としてエチル-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) を 0.5  $\mu\text{g}$  およびヨウ素-123 として検定日時において 111 MBq を含む。本剤の構造を Fig. 1 に示す。

## 3. 投与量および投与方法

本剤 111 MBq を静脈内に一回投与した。なお、投与前 5 時間は絶食とし、ヨウ化カリウム (ヨウ素量として 1 日 60 mg) を本剤投与前日および投与日に内服させ、甲状腺ブロックを行った。

## 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 時間および 24 時間に医師による問診および理学的検査 (血圧, 脈拍数, 体温, 呼吸数) を実施した。本剤投与前, 投与後 24 時間および投与後約 1 週間に血液学的検査, 血液生化学的検査, および尿検査を行った。

## 5. 薬物体内動態の検討

本剤投与後, 経時的に動静脈採血, 蓄尿, および全身像の撮像を行い, 全身における薬物体内動態を検討した。静脈採血は投与後 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30 分および 1, 2, 3, 6, 24 時間, また動脈採血は投与後 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50 秒, 1, 1.5, 2, 3, 5, 10, 20, 30 分および 1, 2 時間に行った。採血した血液の放射能と身長および体重に基づき算出した循環血液量<sup>11)</sup> から, 血中放射能を%投与量 (以下, %ID) として求めた。蓄尿は本剤投与後 0~3, 3~6 および 6~24 時間を実施し, 前面および後面の全身像を投与後 3, 6 および 24 時間に撮像した。各時間における全身像において主要臓器の該当する領域に関心領域 (ROI) を設定し, 各測定時間における臓器のカウントを得た。3 時間後の全身カウントを全身残存率 (1-尿中排泄率) で除すことにより投与放射能のシンチグラム計数を算出し, 各臓器の %ID を求めた。脳カウントは SPECT 上で全脳に ROI を設定することにより測定し, これを円柱ファントム実験によって求めた校正係数により, Bq 単位に変換し, %ID を算定した。

## 6. 脳内薬物動態の検討

本剤投与直後から開眼状態にて経時的に脳 SPECT を実施し, 脳内薬物動態を検討した。撮像は投与直後から 1 画像 1 分で 120 画像 (2 時間まで) の動態 SPECT, また, 本剤投与後 180~210 分および 375~405 分に静態 SPECT を撮像した。使用機器は低エネルギー用高分解能ファンビームコリメータを装着した Picker 社製 PRISM-3000 を用いた。

## 7. 吸収線量の算出

得られた薬物体内動態の検討結果に基づき, MIRD 法により健康人における吸収線量の算出を行った。

### III. 結 果

#### 1. 安全性の検討

被験者 C および D の 2 例において本剤投与後約 9 時間および約 9 時間 30 分に頭痛を自覚し、いずれも約 20 時間持続したが、無処置で自然消失した。投与後、症状の発現まで長時間経過していること、また長時間にわたる開眼状態での検査によって強度のストレスによる影響も考えられ、本剤投与との直接的な関係はないと考えられた。

理学的検査については、被験者 D において軽い風邪によると考えられる発熱 ( $37.1^{\circ}\text{C}$ ) がみられた以外、全被験者のいずれの項目とも生理的変動内の変化であった。

臨床検査では、被験者 F において投与後 24 時間の血清ビリルビンの上昇 ( $2.9\text{ mg/dl}$ ) がみられたが、本例は本剤投与 54 日前に実施した事前検査では  $1.2\text{ mg/dl}$  であったものの本剤投与直前から高値 ( $2.5\text{ mg/dl}$ ) で、1 週間後には正常 ( $1.2\text{ mg/dl}$ ) に復した。また、被験者 C において、1 週間後の尿素窒素が高値 ( $22.7\text{ mg/dl}$ ) であったが、本剤投与前から正常上限 ( $20.3\text{ mg/dl}$ ) であった。これらの変化は、いずれも本剤投与前で高値を示したことから、本剤の投与に起因したものではないと考えられた。

その他の項目については本剤投与に起因すると考えられる異常変動はみられなかった。

#### 2. 薬物体内動態の検討

##### 1) 血中放射能の経時的変化

本剤の動脈および静脈血中放射能の経時的変化 (平均  $\pm$  標準偏差,  $n=6$ , 以下同様) を Fig. 2a, b に示す。

動脈血中放射能は、投与後 30~40 秒で最大となり、2 相性を示しながら速やかに消失した。 $\%ID$  は投与後 5 分で  $18.1 \pm 2.2\%$ 、30 分で  $9.3 \pm 1.3\%$ 、120 分で  $3.5 \pm 0.8\%$  であった。静脈血中の放射能も 2 相性を示しながら速やかに消失し、投与後 5 分で  $14.2 \pm 3.6\%$ 、30 分で  $9.5 \pm 1.3\%$ 、120 分で  $4.0 \pm 0.8\%$ 、投与後 24 時間では  $0.2 \pm 0.1\%$  であった。動脈血および静脈血中の放射能は投与後

30 分ではほぼ同じ値となり、その後は経時的に同じ様相で減少した。

##### 2) 各臓器における放射能の経時的変化

動態脳 SPECT から求めた全脳の放射能 ( $\%ID$ ) の推移を Fig. 3 に示す。全脳の放射能は、本剤投与後 10~20 分で  $11.7 \pm 1.6\%$  とピークを示し、60~70 分、110~120 分、180~210 分および 375~405 分において、それぞれ  $10.6 \pm 1.1\%$ 、 $9.0 \pm 0.9\%$ 、 $6.6 \pm 0.5\%$  および  $2.9 \pm 0.3\%$  と徐々に減少した。

本剤投与後 3 時間、6 時間および 24 時間における健常人の全身シンチグラムを Fig. 4 に示す。脳以外の主要臓器では投与後 3 時間および 6 時間の全身シンチグラムで胆嚢および膀胱が強く描出された。また、甲状腺、肝、腎および小腸がごく淡く描出され、24 時間像では大腸の描出がみられた。これらの臓器以外では著明な集積はみられなかった。

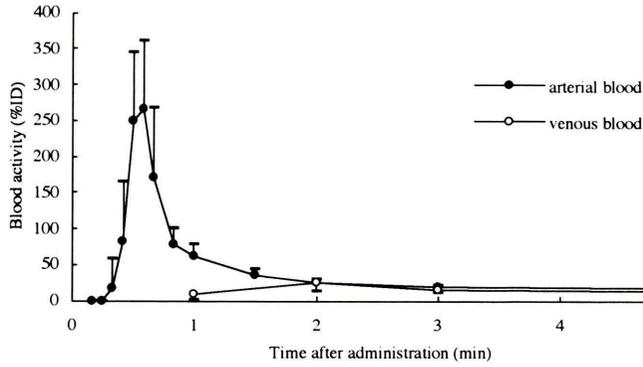
主要臓器における放射能分布の経時的変化を Fig. 5 に示す。本剤の腹部 (腸管および腹部軟部組織) における  $\%ID$  は投与後 3 時間、6 時間および 24 時間で、それぞれ  $3.7 \pm 0.4\%$ 、 $3.1 \pm 0.4\%$  および  $2.1 \pm 0.5\%$  であった。甲状腺、肝、胆嚢および腎における  $\%ID$  はそれぞれ投与後 3 時間で  $0.4 \pm 0.1\%$ 、 $1.4 \pm 0.4\%$ 、 $0.9 \pm 0.4\%$  および  $1.3 \pm 0.4\%$  と、いずれもわずかであった。

##### 3) 累積尿中排泄率

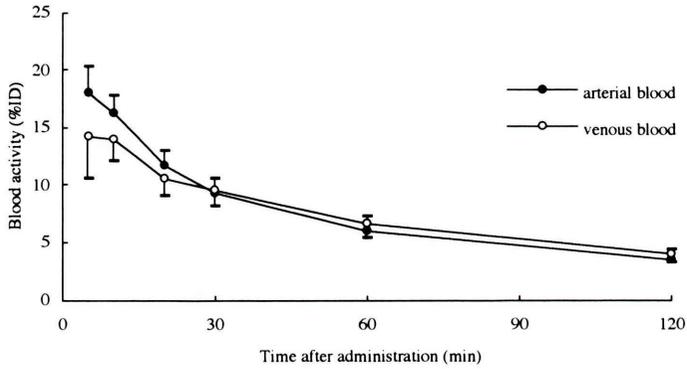
本剤の累積尿中排泄率は投与後 3、6 および 24 時間でそれぞれ  $62.7 \pm 6.7\%$ 、 $80.2 \pm 5.2\%$  および  $93.1 \pm 5.0\%$  であった (Fig. 6)。

#### 3. 経時的脳 SPECT

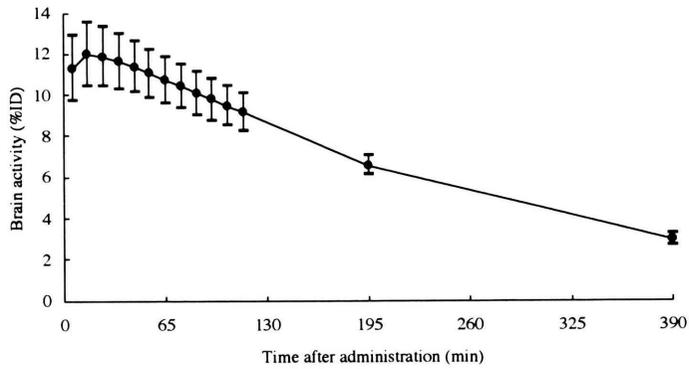
健常人 (被験者 E) の本剤投与後 0~10 分、10~20 分、180~210 分および 375~405 分のデータに基づき、それぞれの時間点における全スライス中の最高計数により標準化した脳 SPECT 像を Fig. 7 に、また、脳局所の画素当たりの放射能の経時的変化 (投与後 0~120 分) を Fig. 8 に示す。脳内の放射能は大脳皮質において終始最も高く、本剤投与後 10~30 分で最大に達した後、徐々に消失した。



**Fig. 2a** Sequential changes in the radioactivity in the arterial and venous blood after <sup>123</sup>I-iodoamphetamine injection. (10 sec.-5 min., n=6, mean ± SD)



**Fig. 2b** Sequential changes in the radioactivity in the arterial and venous blood after <sup>123</sup>I-iodoamphetamine injection. (5-120 min., n=6, mean ± SD)



**Fig. 3** Sequential changes in the radioactivity in the brain after <sup>123</sup>I-iodoamphetamine injection. (n=6, mean ± SD)

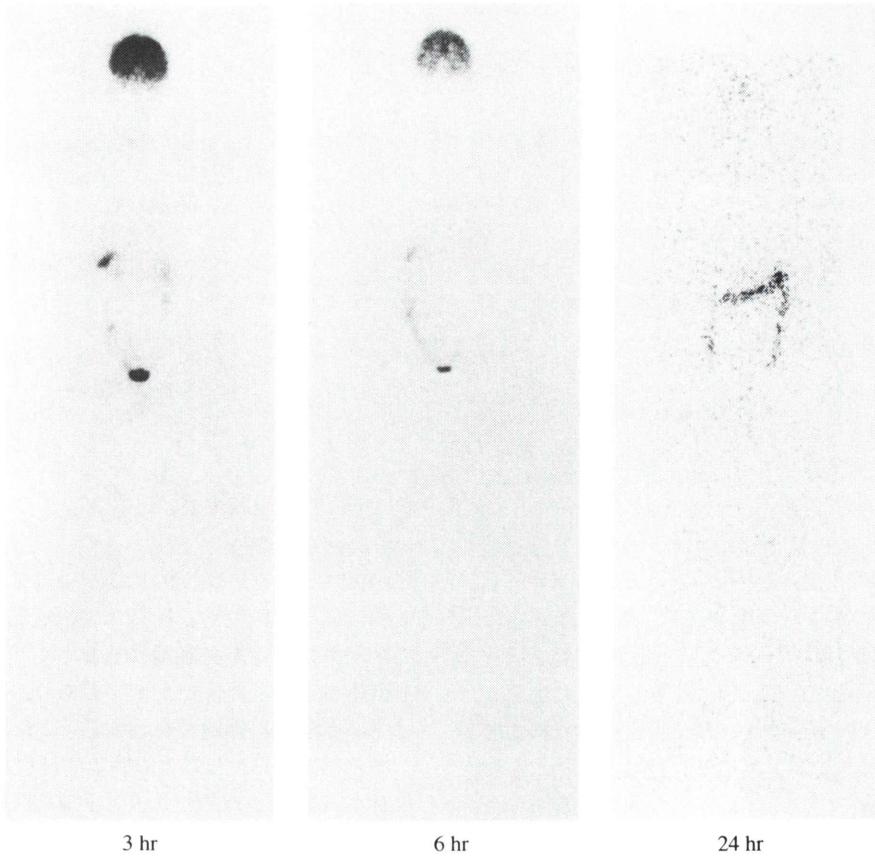


Fig. 4 Anterior whole body images of a normal subject obtained at 3 hrs., 6 hrs. and 24 hrs. after  $^{123}\text{I}$ -iomazenil injection.

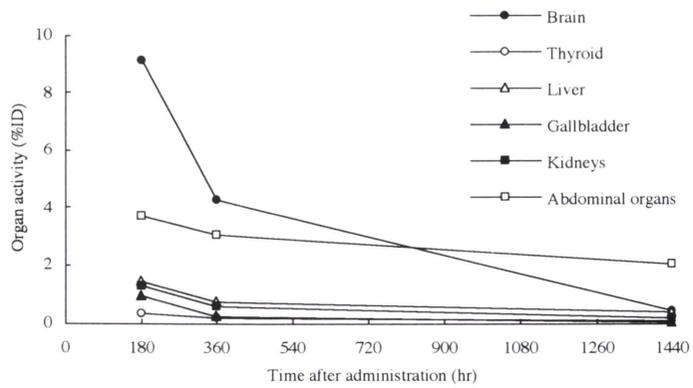


Fig. 5 Sequential changes in the radioactivity in the main organs after  $^{123}\text{I}$ -iomazenil injection. (mean value of six volunteers)

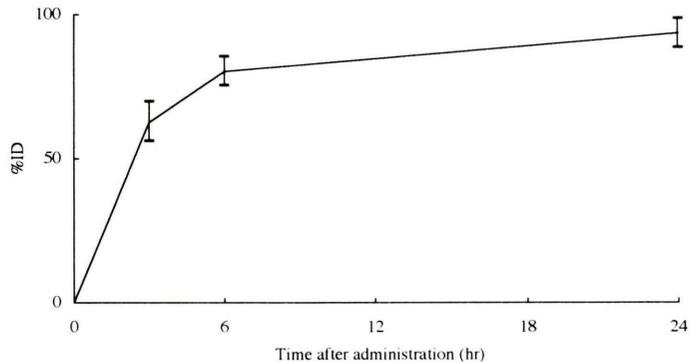


Fig. 6 Cumulative urinary excretion of the radioactivity after  $^{123}\text{I}$ -iomazenil injection. (n=6, mean  $\pm$  SD)

脳局所での放射能変化の対小脳比を6例の平均としてFig.9に示す。大脳皮質での6例の放射能の平均はいずれの時点でも後頭葉の集積が最も高く、次いで側頭葉、前頭葉および頭頂葉の順であった。小脳では投与後早期では大脳皮質と同程度の集積がみられたが、その後大脳皮質に比しやや速やかに放射能が消失した。視床や尾状核などの深部灰白質の放射能集積は、投与直後では小脳と同程度であるが、その後小脳や大脳皮質よりも速やかに消失した。橋での放射能集積は投与直後から急速に消失した。白質では常に低く、かつほぼ一定であった。

#### 4. 吸収線量の算出

薬物体内動態からMIRD法を用いて算出した本剤の吸収線量をTable2に示す。本剤の単位放射能当たりの吸収線量は、脳血流製剤として用いられている $^{123}\text{I}$ -N-イソプロピル-p-ヨードアンフェタミン( $^{123}\text{I}$ -IMP)に比べ甲状腺において高値を示すが、それ以外はいずれの臓器においても同等以下であった。

## IV. 考 察

中枢神経における神経伝達物質および神経受容体などの神経伝達系は、多くの神経学的疾患および精神学的疾患において重要な役割を果たす。したがって、これら神経伝達系の異常を非侵襲的に診断することは、これらの疾患の病態解明、早期

診断および治療効果判定に有効な手段をもたらすと考えられる<sup>12)</sup>。

BZRは $\gamma$ アミノ酪酸(GABA)<sub>A</sub>受容体およびCl<sup>-</sup>チャンネルと共役する複合体を構成し、GABA作動神経系の伝達を抑制的に支配する<sup>13)</sup>。BZRには中枢性および末梢性のタイプがあり、中枢性BZRは主に中枢神経細胞に存在する。これまでにPETや患者死後脳および動物実験等の研究により、てんかん<sup>12)</sup>をはじめ、ハンチントン病<sup>3)</sup>やアルツハイマー型老人性痴呆<sup>4)</sup>などの脳疾患において中枢性のBZRが変化することが報告されている。

従来、ヒトにおけるBZRの脳内分布はBZRの拮抗薬であるフルマゼニル<sup>14)</sup>を $^{11}\text{C}$ で標識したトレーサを用い、PETにより研究されてきた<sup>12)</sup>。しかし、PET検査を広く日常的に施行するのは困難であり、SPECTの手法を用いてBZRの局所脳内分布が定量的に評価できるような放射性医薬品の開発が望まれていた。

イオマゼニルはフルマゼニルのC-8位のフッ素の代わりにC-7位にヨウ素を導入した誘導体であり、BZRに対して拮抗作用と共にpartial inverse agonistとしての性質を有すると報告されている<sup>15)</sup>。イオマゼニルはフルマゼニルと同様の局所脳内分布を示すが、中枢性BZRに対する親和性はフルマゼニルより約10倍高く、また、特異的結合/非特異的結合比も約40と高値である<sup>16)</sup>。また、 $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルは脳に高率に集積し(投与後25~30

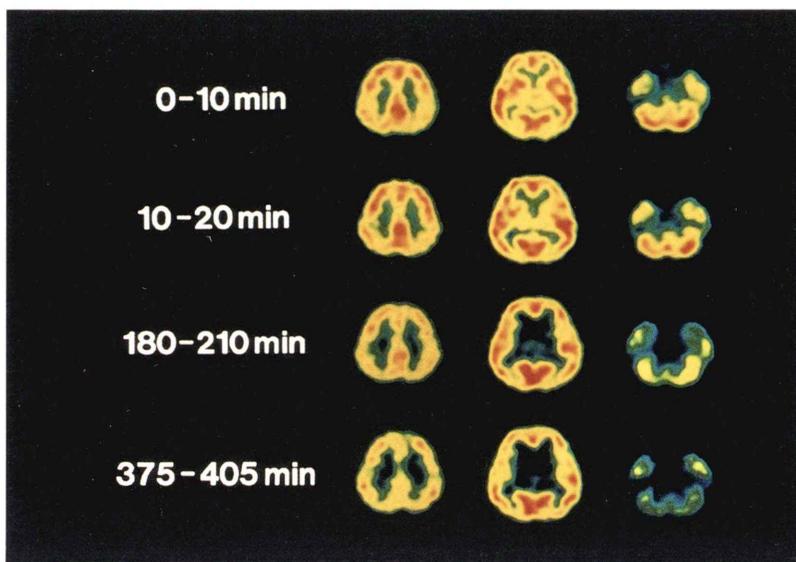


Fig. 7 Sequential SPECT images of the brain after  $^{123}\text{I}$ -iomazenil injection (Subject E).

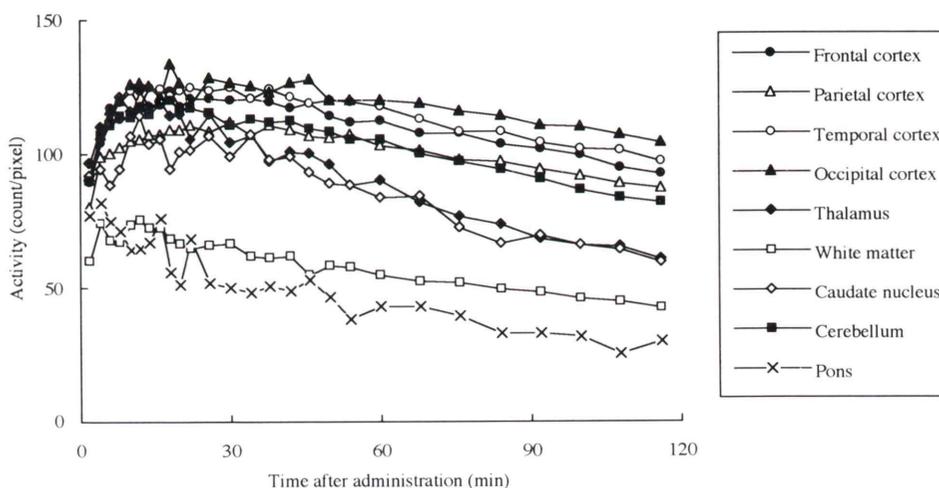


Fig. 8 Time course of the regional brain activity after  $^{123}\text{I}$ -iomazenil injection (Subject E).

分において投与量の約 12%)、脳からの洗い出しは 1 時間に約 10~15% と比較的緩徐であることが報告されており<sup>5,6)</sup>、SPECT を用いた BZR の評価に理想的な放射性医薬品であると考えられた。諸外国での臨床研究や<sup>7-10)</sup>、本邦における疾患動物等を用いたイオマゼニルの基礎的検討においても、てんかん焦点において脳血流異常が生じる以

前に  $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルの集積低下がみられる<sup>17-21)</sup> など、様々な病態において脳血流と BZR の局所脳内分布に差がみられることが報告され、本剤の臨床的有効性が示唆された。

これらの知見に基づいて今回、本剤のヒトにおける安全性と薬物体内動態を検討するために第 1 相臨床試験を実施した。

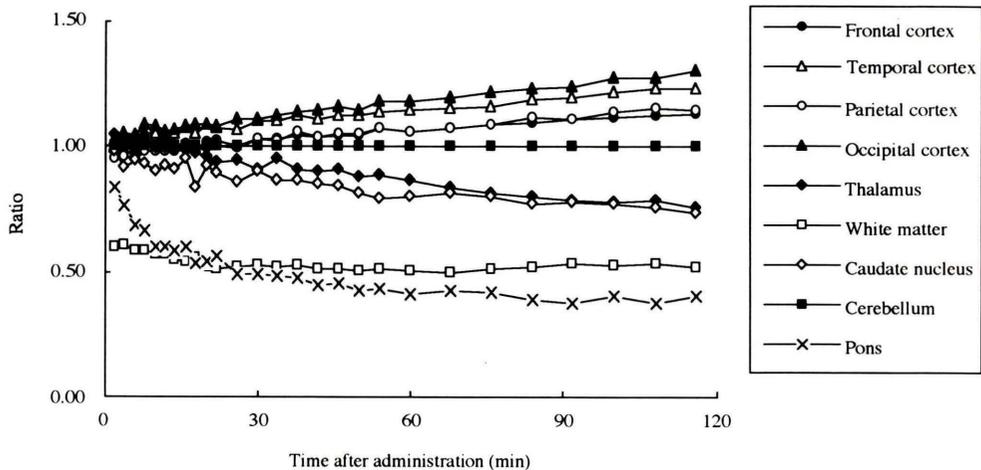


Fig. 9 Time course of the regional brain activity after  $^{123}\text{I}$ -iomazenil injection ( $n=6$ , expressed as ratios of each brain regions to cerebellum).

Table 2 Absorbed doses from  $^{123}\text{I}$ -iomazenil, calculated by MIRD method

Organ	Absorbed dose (mGy/MBq)
Brain	0.012
Liver	0.0054
Gallbladder	0.016
Small intestine	0.013
Upper large intestinal wall	0.023
Lower large intestinal wall	0.030
Kidneys	0.0089
Urinary bladder wall	0.19
Spleen	0.0030
Red marrow	0.0054
Ovaries	0.012
Testes	0.0057
Thyroid	0.041
Total body	0.0046

### 1. 安全性

いずれの検査項目においても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、理学所見の変化あるいは臨床検査値の異常変動はみられず、本剤の安全性については特に問題はないと考えられた。

### 2. 薬物体内動態

$^{123}\text{I}$ -イオマゼニルのヒト脳での薬物動態に関し

て、投与後のピーク時間は、Beer らおよび Höll らは、それぞれ 20 分以内<sup>15)</sup> および 10~15 分<sup>22)</sup> と報告し、最大集積率については、Woods らは経時的 SPECT 像から 25~30 分で 12%<sup>6)</sup>、また Dey らは投与後 30 分毎の全身像から 13.7%<sup>23)</sup> と報告しており、今回のわれわれの結果(投与後 10~20 分で最大  $11.7 \pm 1.6\%$ ) とほぼ一致した。

また、全身のシンチグラム像で肝、腎、胆嚢、および甲状腺の描出が見られたものの、%ID では腹部臓器全体でも投与後 3 時間で  $3.7 \pm 0.4\%$ 、甲状腺では  $0.4 \pm 0.1\%$  とわずかであり、本剤は脳へ特異的に集積することが示された。今回、甲状腺ブロックを行っているにもかかわらず一部の症例で甲状腺のわずかな描出がみられた。甲状腺には小脳の 300 分の 1 の密度で BZR が存在するという報告があり<sup>23)</sup>、甲状腺での放射能の一部は BZR への本剤の特異的結合が関与している可能性も考えられた。

本剤の累積尿中排泄率は投与後 3 時間で  $62.7 \pm 6.7\%$  と早期から高率に尿中に排泄され、24 時間では  $93.1 \pm 5.0\%$  と、ほとんどが腎・尿路系から排泄されるものと考えられた。

### 3. 脳内薬物動態

本剤は投与直後では大脳皮質および深部灰白質

に高率に分布し、その取り込みは局所脳血流量の影響を大きく受けると考えられた。その後の消失は領域により異なり、大脳皮質、小脳および基底核の順で緩徐であり、橋においては投与直後から速やかに消失した。また、白質での放射能は常に低く一定であった。投与後 2~3 時間以降の脳 SPECT 像における脳内放射能分布は、大脳皮質では終始後頭葉の集積が最も高く、次いで側頭葉、前頭葉および頭頂葉の順であった。これらの結果は、これまで報告されている死後脳による BZR の局所脳内分布<sup>24,25)</sup>の検討、ならびに <sup>11</sup>C-フルマゼニルのヒト脳での動態<sup>26,27)</sup>に類似しており本剤が特異的に BZR に親和性を有することが示唆された。

#### 4. 吸収線量

本剤の吸収線量は既存の脳血流シンチグラフィ用薬剤と比べても同等以下であり、特に問題はないと考えられた。甲状腺においては <sup>123</sup>I-IMP より高値を示したが、これは甲状腺を線源臓器として扱ったことに起因する。

<sup>123</sup>I-イオマゼニルの吸収線量について Dey ら<sup>23)</sup> および Verhoeff ら<sup>28)</sup>による報告があり、特に Dey らは投与後早期から頻繁に全身像を得て吸収線量を算出しているが、今回の検討結果は両者の値とよく一致していた。

以上のように、本剤は安全性に特に問題はなく、また、BZR 指向性の薬剤としての特徴を有する薬物動態を示すことから、各種脳疾患診断に有用な放射性医薬品であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Savic I, Roland P, Sedvall G, Persson A, Pauli S, Widén L: In vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *The Lancet* 2: 863-866, 1988
- 2) Yamamoto YL: Recent advances of PET in temporal lobe epilepsy. *Jpn J Psychiatr Neurol* 45: 215-223, 1991
- 3) Reisine TD, Wastek GJ, Speth RC, Bird ED, Yamamura HI: Alterations in the benzodiazepine receptor of Huntington's diseased human brain. *Brain Res* 165: 183-187, 1979
- 4) Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M: Changes in benzodiazepine receptors in Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* 23: 404-406, 1988
- 5) Innis RB, Al-Tikriti MS, Zoghbi SS, Baldwin RM, Sybirska EH, Laruelle MA, et al: SPECT imaging of the benzodiazepine receptor: Feasibility of in vivo potency measurements from stepwise displacement curves. *J Nucl Med* 32: 1754-1761, 1991
- 6) Woods SW, Seibyl JP, Goddard AW, Dey HM, Zoghbi SS, Germine M, et al: Dynamic SPECT imaging after injection of the benzodiazepine receptor ligand [<sup>123</sup>I]iomazenil in healthy human subjects. *Psychiatry Research* 45: 67-77, 1992
- 7) Schubiger PA, Hasler PH, Beer-Wohlfahrt H, Bekier A, Oettli R, Cordes M, et al: Evaluation of a multicentre study with Iomazenil: a benzodiazepine receptor ligand. *Nucl Med Commun* 12: 569-582, 1991
- 8) 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
- 9) van Huffelen AC, van Isselt JW, van Veelen CWM, van Rijk PP, van Bentum AME, Dive D, et al: Identification of the side of the epileptic focus with <sup>123</sup>I-Iomazenil SPECT. A comparison with <sup>18</sup>FDG-PET and ictal EEG findings in patients with medically intractable complex partial seizures. *Acta Neurochir (Suppl)* 50: 95-99, 1990
- 10) Cordes M, Henkes H, Ferstl F, Schmitz B, Hierholzer J, Schmidt D, et al: Evaluation of focal epilepsy: A SPECT scanning comparison of <sup>123</sup>I-Iomazenil versus HM-PAO. *AJNR* 13: 249-253, 1992
- 11) 藤田達士: 循環血流量、呼吸と循環 18: 13-24, 1970
- 12) Mazière B, Mazière M: Positron emission tomography studies of brain receptors. *Fundam Clin Pharmacol* 5: 61-91, 1991
- 13) Olsen RW: The GABA postsynaptic membrane receptor-ionophore complex. *Mol Cell Biochem* 39: 261-279, 1981
- 14) Hunkeler W, Möhler H, Pieri L, Polc P, Bonetti EP, Cumin R, et al: Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature* 290: 514-516, 1981
- 15) Beer HF, Bläuenstein 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
- 16) Johnson EW, Woods SW, Zoghbi S, McBride BJ, Baldwin RM, Innis RB: Receptor binding characterization of the benzodiazepine radioligand <sup>125</sup>I-Ro16-0154: Potential probe for SPECT brain imaging.

- Life Sci **47**: 1535–1546, 1990
- 17) 小田野行男, 中島 孝, 宮下光太郎, 高橋直也, 藤田 基, 成富博章, 他:  $^{125}\text{I}$ -Iomazenil (Ro 16-0154) と in vivo Autoradiography によるベンゾジアゼピン受容体イメージングの研究. 核医学 **30**: 761–767, 1993
  - 18) 松田博史, 辻 志郎, 久慈一英, 久田欣一: 実験的慢性脳梗塞における中枢性ベンゾジアゼピン受容体と脳血流——2 核種オートラジオグラフィによる検討——. 核医学 **30**: 643–650, 1993
  - 19) 永田 保, 山本逸雄, 森田陸司, 西澤貞彦, 小西淳二, 米倉義晴: Ro16-0154 の SER での脳内分布——IMPと比較して——. 日本医放会誌 **53**: S379, 1993
  - 20) 福地一樹, 藤田昌宏, 西村恒彦, 小塚隆弘, 塩坂貞夫, 遠山正彌: アルツハイマー病モデルにおけるベンゾジアゼピン受容体および脳血流イメージング. 日本医放会誌 **53**: S379, 1993
  - 21) Kurokawa K, Jibiki I, Matsuda H, Fukushima T, Tsuji S, Yamaguchi N, et al: Comparison of benzodiazepine receptor and regional cerebral blood flow imaging of epileptiform foci in hippocampal kindled rabbits: a study with in vivo double tracer autoradiography using  $^{125}\text{I}$ -Iomazenil and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. Brain Res **642**: 303–310, 1994
  - 22) Höll K, Deisenhammer E, Dauth J, Carmann H, Schubiger PA: Imaging benzodiazepine receptors in the human brain by single photon emission computed tomography (SPECT). Nucl Med Biol **16**: 759–763, 1989
  - 23) Dey HM, Seibyl JP, Stubbs JB, Zoghbi SS, Baldwin RM, Smith EO, et al: Human biodistribution and dosimetry of the SPECT benzodiazepine receptor radioligand iodine-123-iomazenil. J Nucl Med **35**: 399–404, 1994
  - 24) Möhler H, Okada T, Heitz Ph, Ulrich J: Biochemical identification of the site of action of benzodiazepines in human brain by  $^3\text{H}$ -diazepam binding. Life Sci **22**: 985–995, 1978
  - 25) Zezula J, Cortés R, Probst A, Palacios JM: Benzodiazepine receptor sites in the human brain: Autoradiographic mapping. Neuroscience **25**: 771–795, 1988
  - 26) Shinotoh H, Yamasaki T, Inoue O, Itoh T, Suzuki K, Hashimoto K, et al: Visualization of specific binding sites of benzodiazepine in human brain. J Nucl Med **27**: 1593–1599, 1986
  - 27) Pappata S, Samson Y, Chavoix C, Prenant C, Mazière M, Baron JC: Regional specific binding of [ $^{11}\text{C}$ ]RO15-1788 to central type benzodiazepine receptors in human brain: Quantitative evaluation by PET. J Cereb Blood Flow Metabol **8**: 304–313, 1988
  - 28) Verhoeff NPLG, Busemann Sokole E, Hengst D, Stubbs JB, van Royen EA: Dosimetry of iodine-123 iomazenil in humans. Eur J Nucl Med **20**: 580–584, 1993

## Summary

### Phase 1 Clinical Study of <sup>123</sup>I-Iomazenil: A New Probe to Evaluate Central-Type Benzodiazepine Receptor with SPECT

Yoshiharu YONEKURA\*,  
Sadahiko NISHIZAWA\*\*, Fumiko TANAKA\*\*, Kouichi ISHIZU\*\*, Hidehiko OKAZAWA\*\*,  
Toru FUJITA\*\*, Junji KONISHI\*\* and Kanji TORIZUKA\*\*\*

\**Department of Brain Pathophysiology, School of Medicine, Kyoto University*

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

\*\*\**Fukui Medical School*

A Phase 1 clinical study of <sup>123</sup>I-iomazenil (IMZ), a new radiopharmaceutical developed for evaluation of central-type benzodiazepine receptor (BZR) with SPECT, was performed to examine its safety and biodistribution in six healthy volunteers.

The brain uptake of <sup>123</sup>I-IMZ reached a maximum value of  $11.7 \pm 1.6\%$  of the injected dose at 10–20 min after i.v. administration, and then decreased slowly. The regional tracer distribution immediately after injection (0–10 min) was considered to be a reflection of the cerebral blood flow. From 2 to 3 hours post-injection, washout of the radioactivity from the deep gray matter was observed, resulting in the distribution reflecting the reported distribution of BZR. No

significant accumulation was seen in any organ other than the brain. The estimated absorbed dose of <sup>123</sup>I-IMZ calculated by the MIRD method was comparable to that of <sup>123</sup>I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine. Neither adverse reactions nor abnormal clinical laboratory findings due to the drug administration were observed.

These results suggest that <sup>123</sup>I-IMZ is a safe and promising agent for evaluating the function of central-type BZR.

**Key words:** <sup>123</sup>I-iomazenil, Benzodiazepine receptor, Phase 1 study, Biodistribution, Safety evaluation.