

《技術報告》

イオマゼニル (^{123}I) の薬物動態に関する検討

吉村 弘一* 柳井 明良* 松本 博樹* 井田 圭子*
 倉見 美規* 米倉 義晴** 鳥塚 莞爾***

要旨 ^{123}I -イオマゼニル (^{123}I -IMZ) のラット, ウサギおよびヒトにおける体内分布, 代謝ならびに排泄の様相を検討し, 薬物動態を明らかにした. 静脈内に投与された ^{123}I -IMZ は, いずれの動物種においても速やかに代謝され, 24時間で90%以上の放射能が体外に排泄された. 主な代謝物は, ラットおよびヒトでは脱エステル体 (R-COOH), そのグルクロン酸抱合体 (R-COOH-Glc) および遊離のヨウ素イオン (I^-), ウサギでは R-COOH, 酸化型の代謝物 (R'-CH₂COOH) および I^- であった. すなわち, IMZ の代謝は側鎖の脱エステル化ならびに酸化, 抱合および脱ヨウ素化が主であると考えられた. 主排泄経路はラットでは腎尿路系および肝胆道系の両者であったのに対し, ウサギおよびヒトでは腎尿路系であった. また, ラットの脳に集積した放射能の化学形は, 未変化体のみであったことより, これら代謝物は脳へ移行しないことが示唆された.

(核医学 32: 1037-1043, 1995)

I. 緒 言

イオマゼニル (^{123}I) (^{123}I -IMZ) 注射液は, 中枢性ベンゾジアゼピン受容体 (BZR) イメージングを目的として開発された製剤であり^{1,2)}, てんかん焦点の検出²⁻⁴⁾, 脳血管障害⁵⁾等の病態診断への適用が期待されている.

構造類似体であるフルマゼニル (FMZ) は ^{11}C 標識のPET製剤として研究されてきた. また, FMZは近年ではベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静の解除および呼吸抑制の改善を目的に, 治療薬とし

て麻酔科や集中治療の領域等で使用されていることもあり, その薬物動態については詳細に報告がなされている^{6,7)}. 一方, ^{123}I -IMZについてはSPECT製剤として主として欧米で研究がなされているものの, 薬物動態に関する報告は散見されるのみである^{2,8,9)}. ^{123}I -IMZを用い ^{11}C -FMZ同様にBZRの定量的評価を行ううえでは薬物動態, 特に代謝に関する知見を得ることが必要である.

今回, ^{123}I -IMZ注射液の前臨床試験ならびに第1相臨床試験において得られた知見を中心にIMZの体内動態および代謝について検討を行ったので報告する.

II. 材料と方法

1. 材 料

IMZおよびIMZの脱エステル体 (R-COOH), IMZの水酸化体 (R'-OH) はロシュ社より入手し, R-COOHのグリコール酸エステル体 (R'-CH₂COOH) は R-COOH より合成¹⁰⁾して試験に供した. ま

* 日本メジフィジックス株式会社中央研究所

** 京都大学医学部脳病態生理学講座

(現; 福井医科大学高エネルギー研究センター)

*** 福井医科大学

受付: 7年4月24日

最終稿受付: 7年7月14日

別刷請求先: 千葉県袖ヶ浦市北袖3-1 (☎ 299-02)

日本メジフィジックス株式会社

中央研究所

吉 村 弘 一

た、 ^{123}I -IMZ および ^{125}I -IMZ はトリブチルスズ基と放射性ヨウ素の置換法により調製し¹¹⁾、精製して用いた。ただし、 ^{123}I -IMZ についてはこれに非標識担体を添加して用いた。 ^{123}I -IMZ および ^{125}I -IMZ の比放射能はそれぞれ検定日時において約 91 TBq/mmol および 81 TBq/mmol であった。放射化学的純度はそれぞれ 94% および 97% 以上であった。

2. 体内動態の検討

(1) ラットにおける検討

Sprague-Dawley 系雄性ラット (150~213 g) に検定日時において 11.1 MBq の ^{123}I -IMZ を尾静脈内投与した。投与後、任意の時間点において腹大動脈からの脱血により屠殺し、主要臓器を摘出した。各臓器における放射エネルギーをシングルチャンネルアナライザーで計数し、集積率を%投与量(%ID)で算出した (n=5)。

(2) ウサギにおける検討

日本白色種雄性家兎 (1.77~2.12 kg) に検定日時において 111 MBq の ^{123}I -IMZ を耳静脈内投与し、ガンマカメラを用いて投与直後から約1時間のダイナミックイメージを収集した。また、投与後 6, 24, 48 および 72 時間にスタティックイメージを収集した。画像上において主要臓器に関心領域(ROI)を設定し、ROI内のカウント値より、集積率を%IDで算出した (n=5)。

3. *in vivo* における代謝物の検索

(1) 試料の調製

動物を用いた試験では、任意の時間点において採取した血液および尿を検体とした (n=3)。また、ラットについては、総胆管にポリエチレンチューブを挿入した個体を別途用意し、投与後3時間まで採取した胆汁も検体とした (n=3)。ヒトについては第1相臨床試験¹²⁾で得られた血液 (n=4) および尿 (n=6) を検体とした。このとき、採取した血液(ラットおよびウサギ)には最終濃度で約 0.1 M となるように NaF 溶液を添加し、検体はすべて分析に供するまで氷冷保存した。

血液は遠心分離 (3,000 rpm) により血漿と血球に分離し、血漿を試料とした。尿および胆汁は

0.45 μm のフィルターでろ過し試料とした。

また、ラットに 11.1 MBq の ^{125}I -IMZ を尾静脈内投与し、任意の時間点において屠殺し、脳を摘出した。摘出した脳に氷冷メタノール 10 ml を加えてホモジェナイズした後、その 1 ml を遠心分離した。この沈澱を氷冷メタノール 1 ml で洗い、遠心分離した上清を先の上清に合わせて試料とした。このとき、上清への放射能抽出率は約 98% であった。

(2) 分析方法

血漿中および脳内放射化学的成分の分析は、薄層クロマトグラフ法により行った。このとき、展開溶媒は、主として未変化体より低極性の放射化学的成分の有無について確認する目的で酢酸エチル・アセトン・強アンモニア水混液 (90:10:1) を用い、代謝物を検索する目的でクロロホルム・酢酸・水混液 (65:35:5) を用いた。展開後、薄層板上の放射能はラジオクロマトグラムスキャンナを用いて走査し記録するか、薄層板を一定間隔に切断しオートウェル型シンチレーションカウンター (アロカ社製) を用いることで計数するか、またはバイオイメージアナライザー (富士写真フィルム社製) を用いることで計数した。また、標準物質を同時に展開し、薄層板上の放射能の位置と UV ランプ照射により確認した標準物質の位置を比較することで代謝物の同定を行った。

尿中および胆汁中放射化学的成分の分析は、高速液体クロマトグラフ法により行った。このとき、分析用カラムとして逆相系カラム (ODS) を用い、溶離液としてチトリゾール緩衝液 (pH 2, メルク社製)・メタノール混液 (60:40) を用いた。放射能の計数はシンチレーションカウンター (RAYTEST 社製) で行った。また、標準物質を試料に添加し、クロマトグラム上の放射能ピークの位置と紫外吸収ピークの位置を比較することで代謝物の同定を行った。

4. 血液中における *in vitro* での安定性の検討

(1) 試料の調製

ラットおよびヒトの血液 (ヘパリン処理済) 2.5 ml を 37°C で 10 分間ブレインキュベーションし

Table 1 Biodistribution of ^{123}I -IMZ in rats (n=5)

| Organ | % ID | | | | | | | | | |
|-----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| | 5 min | 15 min | 30 min | 1 hr | 3 hr | 6 hr | 12 hr | 24 hr | 48 hr | 72 hr |
| Brain | 2.7±0.1 | 3.6±0.5 | 3.4±0.2 | 2.8±0.4 | 1.0±0.3 | 0.4±0.2 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | N.D.*** |
| Blood* | 6.0±0.7 | 4.5±0.6 | 2.5±0.2 | 1.2±0.2 | 1.0±0.2 | 0.9±0.2 | 0.7±0.2 | 0.2±0.0 | 0.0±0.0 | N.D. |
| S. Int.** | 7.9±0.7 | 17.3±2.5 | 30.3±3.1 | 40.5±4.4 | 35.6±5.5 | 3.3±0.8 | 1.0±0.1 | 0.4±0.1 | 0.1±0.0 | N.D. |
| L. Int.** | 1.9±0.3 | 2.1±0.4 | 1.4±0.3 | 1.2±0.3 | 1.9±1.2 | 38.9±5.7 | 17.5±12.6 | 1.3±0.9 | 0.1±0.1 | N.D. |
| Urine | 2.7±1.2 | 15.8±2.7 | 32.7±3.6 | 39.3±4.8 | 53.8±5.2 | 50.4±5.0 | 54.8±7.4 | 60.0±3.3 | 56.9±3.9 | 61.3±5.9 |
| Feces | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.2±0.2 | 20.4±14.0 | 36.0±3.7 | 41.9±4.0 | 37.9±5.9 |

* Assumed to be 6.4% of the body weight, ** S. Int.: small intestine, L. Int.: large intestine, *** not determined

Table 2 Biodistribution of ^{123}I -IMZ in rabbits (n=5)

| Organ | % ID | | | | | | |
|-------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 5 min | 30 min | 56 min | 6 hr | 24 hr | 48 hr | 72 hr |
| Brain | 4.4±0.6 | 4.2±0.5 | 3.7±0.4 | 0.5±0.2 | 0.1±0.0 | 0.1±0.0 | N.D.* |
| Urine | 6.2±1.2 | 26.6±3.7 | 46.6±4.0 | 82.8±6.6 | 89.7±0.7 | 90.1±0.5 | 90.0±0.7 |
| Feces | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.9±0.2 | 2.8±0.8 | 3.8±1.1 | 4.5±1.3 |

* not determined

た後、1.85 MBq の ^{125}I -IMZ を添加した。これを 37°C でインキュベーションし、任意の時間で 0.1 ml をとり氷冷メタノール (0.3 ml) を加え攪拌した。遠心分離した沈澱を同量の氷冷メタノールで洗い、遠心上清を先の上清に合わせて試料とした (n=3)。

(2) 分析方法

放射化学的成分の分析は、前述の薄層クロマトグラフ法により行った。

III. 結 果

1. 体内動態の検討

(1) ラットにおける検討

Table 1 に ^{123}I -IMZ の体内分布を示す。脳への放射能集積は、投与後 15 分に最大の 3.6% となり、その後比較的緩徐に減少し消失した。血液中の放射能は、投与後速やかに減少し消失した。また、小腸および大腸への放射能集積は、それぞれ投与後 1 時間および 6 時間に極大を示した。これを反映し、糞中への放射能排泄は漸次増加し、投与後 24 時間において約 40% に達した。一方、尿中への放射能排泄は速やかであり、投与後 24 時

間において約 60% に達した。

(2) ウサギにおける検討

Table 2 に ^{123}I -IMZ の体内分布を示す。脳への放射能集積は、投与直後より 4.4% と高率であり、その後比較的緩徐に減少し消失した。主排泄経路はラットと異なり腎尿路系であり、尿中への放射能排泄は投与後 24 時間において約 90% に達した。

2. in vivo における代謝物の検索

(1) 血漿中放射化学的成分

Table 3 に血漿中放射化学的成分の分析結果を示す。

^{123}I -IMZ の代謝は速やかであり、主な血漿中放射化学的成分は、ラットで ^{123}I -R-COOH および遊離のヨウ素イオン (^{123}I) (^{123}I -I⁻)、ウサギで ^{123}I -R-COOH、 ^{123}I -R'-CH₂COOH および ^{123}I -I⁻ であった。投与初期では ^{123}I -R-COOH と ^{123}I -R'-CH₂COOH が主であるが、経時的に ^{123}I -I⁻ が増加した。また、ヒトにおいては薄層板上 ^{123}I -I⁻ と近接した位置に未同定の放射化学的成分が認められた。この成分は、室温下で容易にアルカリ加水分解を受け ^{123}I -R-COOH となった。FMZ で報告されているヒト

Table 3 Metabolites of ^{123}I -IMZ in plasma

| Time after injection | Radioactivity in plasma (% ID) | Radioactive components (%) | | | | | |
|----------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|---|--------------------------|----------------------------------|------------|
| | | ^{123}I -IMZ | ^{123}I -R-COOH | ^{123}I -R'-CH ₂ COOH | ^{123}I -R''-OH | ^{123}I -I ⁻ | Unknown |
| Rats (n=3) | | | | | | | |
| 5 min | — | 32.2±4.4 | 56.6±5.6 | 0.0±0.0 | 4.1±2.5 | 7.1±2.4 | 0.0±0.0 |
| 30 min | — | 8.2±1.3 | 67.3±1.7 | 0.9±0.2 | 2.1±0.3 | 21.4±2.3 | 0.0±0.0 |
| 3 hr | — | 1.9±0.7 | 5.1±1.0 | 0.7±0.6 | 0.4±0.6 | 91.9±2.5 | 0.0±0.0 |
| Rabbits (n=3) | | | | | | | |
| 30 min | — | 27.7±4.3 | 36.7±4.0 | 15.8±3.6 | 2.4±1.2 | 17.3±2.0 | 0.0±0.0 |
| 1 hr | — | 15.6±5.6 | 33.3±5.7 | 13.9±1.3 | 2.7±0.8 | 34.5±1.5 | 0.0±0.0 |
| 3 hr | — | 5.2±2.5 | 6.9±2.8 | 3.0±0.5 | 0.5±0.8 | 84.5±5.8 | 0.0±0.0 |
| Humans (n=4) | | | | | | | |
| 5 min | — | 49.2±3.8 | 17.0±3.9 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 8.7±2.5 | 25.2±5.2 |
| | 8.5±2.8 | (4.2±1.3)* | (1.4±0.5)* | (0.0±0.0)* | (0.0±0.0)* | (0.7±0.2)* | (2.2±0.8)* |
| 30 min | — | 14.2±3.2 | 33.3±2.9 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 9.7±3.6 | 42.8±3.1 |
| | 7.5±2.4 | (1.1±0.4)* | (2.5±0.7)* | (0.0±0.0)* | (0.0±0.0)* | (0.7±0.1)* | (3.3±1.1)* |
| 60 min | — | 13.4±3.8 | 34.6±8.7 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 11.6±3.1 | 40.5±8.8 |
| | 5.3±2.3 | (0.7±0.1)* | (1.9±1.0)* | (0.0±0.0)* | (0.0±0.0)* | (0.6±0.2)* | (2.2±1.0)* |

* expressed as % ID

Table 4 Metabolites of ^{123}I -IMZ excreted in urine

| Time after injection | Radioactivity excreted in urine (% ID) | Radioactive components (%) | | | | | | |
|----------------------|--|----------------------------|--------------------------|---|--------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|
| | | ^{123}I -IMZ | ^{123}I -R-COOH | ^{123}I -R'-CH ₂ COOH | ^{123}I -R''-OH | ^{123}I -I ⁻ | Unknown (1) | Unknown (2) |
| Rats (n=3) | | | | | | | | |
| 3 hr | — | 0.0±0.0 | 84.1±2.1 | 1.4±0.5 | 1.2±0.3 | 10.4±1.9 | 0.0±0.0 | 2.8±0.6 |
| 24 hr | — | 0.0±0.0 | 54.4±3.8 | 0.0±0.0 | 0.6±1.1 | 45.0±3.4 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| 48 hr | — | 0.0±0.0 | 22.2±6.1 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 77.8±6.1 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| Rabbits (n=3) | | | | | | | | |
| 24 hr | — | 0.0±0.0 | 58.1±4.0 | 26.7±5.3 | 0.0±0.0 | 15.1±1.3 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| 48 hr | — | 0.0±0.0 | 55.2±4.5 | 24.0±5.3 | 0.0±0.0 | 20.8±3.5 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| Humans (n=6) | | | | | | | | |
| 0-3 hr | — | 0.0±0.0 | 47.0±4.2 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 5.4±0.9 | 1.5±0.6 | 46.2±3.7 |
| | 62.7±7.3 | (0.0±0.0)* | (29.4±3.3)* | (0.0±0.0)* | (0.0±0.0)* | (3.4±0.7)* | (0.9±0.3)* | (29.0±4.2)* |
| 3-6 hr | — | 0.0±0.0 | 43.9±4.9 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 13.8±3.3 | 2.5±0.5 | 39.8±2.8 |
| | 17.5±2.2 | (0.0±0.0)* | (7.7±1.5)* | (0.0±0.0)* | (0.0±0.0)* | (2.4±0.4)* | (0.5±0.1)* | (7.0±0.8)* |

* expressed as % ID

における代謝物⁶⁾を勘案すると、この成分は ^{123}I -R-COOH のグルクロン酸抱合体 (^{123}I -R-COOH-Glc) であると推定された。

(2) 尿中放射化学的成分

Table 4 に尿中放射化学的成分の分析結果を示す。

いずれの動物種においても未変化体は排泄され

ず、主な尿中放射化学的成分はラットで ^{123}I -R-COOH および ^{123}I -I⁻、ウサギで ^{123}I -R-COOH、 ^{123}I -R'-CH₂COOH および ^{123}I -I⁻、ヒトで ^{123}I -R-COOH、 ^{123}I -I⁻ および未同定の成分であった。この成分も、前項と同様の理由により ^{123}I -R-COOH-Glc であると推定された。

Table 5 Metabolites of ^{123}I -IMZ excreted in rat bile (n=3)

| Time after injection | Radioactive components (%) | | | | | | |
|----------------------|----------------------------|--------------------------|---|--------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|
| | ^{123}I -IMZ | ^{123}I -R-COOH | ^{123}I -R'-CH ₂ COOH | ^{123}I -R''-OH | ^{123}I -I ⁻ | Unknown (1) | Unknown (2) |
| 3 hr | 0.0±0.0 | 57.7±1.7 | 2.8±2.5 | 0.0±0.0 | 17.8±1.4 | 3.8±0.2 | 18.0±1.0 |

(3) 胆汁中放射化学的成分

Table 5 にラットにおける胆汁中放射化学的成分の分析結果を示す。

胆汁中放射化学的成分は、主として ^{123}I -R-COOH, ^{123}I -I⁻ および未同定の成分 (unknown (2)) から成った。FMZ で報告されているラットにおける代謝物⁷⁾ を勘案すると、この成分も前項と同様 ^{123}I -R-COOH-Glc であると推定された。

(4) 脳中放射化学的成分

ラットの脳に集積した放射能の化学形は、投与後 30 分および 3 時間において、それぞれ 98.7±0.2%、および 97.4±1.2% が未変化体であった。

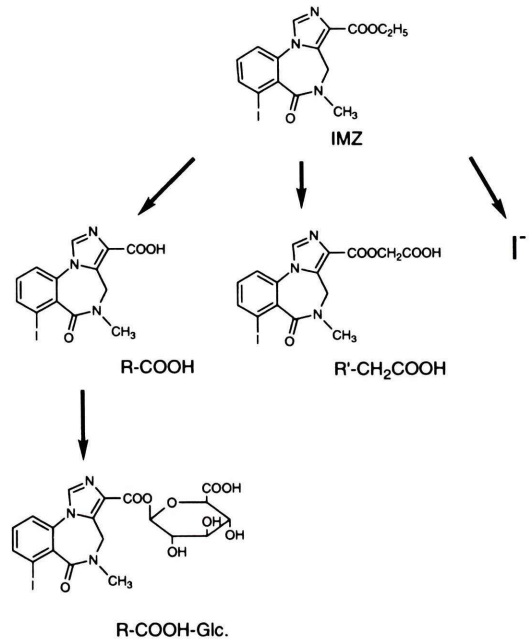
3. 血液中における *in vitro* での安定性の検討

ヒトの血液中では、添加後 3 時間まで ^{125}I -IMZ は安定であったのに対し、ラット血液中では ^{125}I -IMZ はきわめて速やかに分解し ^{125}I -R-COOH となった。このとき、 ^{125}I -IMZ の消失半減期は約 7.5 分であった。

IV. 考 察

ラットおよびウサギのいずれにおいても、放射能の体外排泄はヒト同様¹²⁾ に速やかであり、投与後 24 時間で 90% 以上が体外排泄された。また、いずれの動物種においても静脈内投与された ^{123}I -IMZ は速やかに代謝を受けた。このとき、主な代謝臓器は肝臓であると考えられるが、ラット血液中においてはヒト血液中では起こらない IMZ の脱エステル化が起こることが判明した。これは周知のようにラット血液中に存在するエステラーゼによるものであり、ラットでは FMZ の場合同様に、血液も代謝臓器として寄与している¹³⁾ ものと推測される。

IMZ の主な代謝物は、ラットでは R-COOH, I⁻ および R-COOH-Glc と推定される化学種、ウサギ



Scheme 1 The possible metabolic pathways of iomazenil.

では R-COOH, R'-CH₂COOH および I⁻, ヒトでは R-COOH, I⁻ および R-COOH-Glc と推定される化学種であった。また、いずれの動物種においても FMZ¹⁴⁾ 同様に脱メチル体の存在は認められなかった。すなわち、IMZ の代謝はラットおよびヒトではほぼ同様で脱エステル化とそのグルクロン酸抱合、ウサギでは脱エステル化と側鎖の酸化が主であると考えられた (Scheme 1)。また、ウサギを例にとると、1) 投与後 48 時間までに静脈内投与された放射能の約 90% が尿中排泄され、これに含まれる I⁻ の放射能量が、投与放射能の約 19% と計算できること、および 2) 投与時、薬剤中に放射化学的異物として含まれる I⁻ は最大でも 5% であったことより、投与された IMZ の一部は末梢組織で脱ヨウ素化されることが示唆さ

れた (Scheme 1).

FMZ の代謝物は、ヒト⁶⁾およびラット⁷⁾では、主として脱エステル体および脱エステル体のグルクロン酸抱合体と報告されていることより、この両者では IMZ の代謝経路は FMZ と同様であると推定される。一方、ウサギにおいては血液中に認められる FMZ の代謝物は脱エステル体のみ¹⁵⁾であると、IMZ とは異なる結果が報告されている。しかしながら、分析系などが異なることより、ウサギにおける IMZ の代謝経路が FMZ と異なるのかは現時点では判断は難しい。

また、ラットの脳に集積した放射能の化学形は、97% 以上が未変化体であった。ヒヒでも大脳皮質に集積した放射能の 96% 以上が未変化体⁸⁾であり、FMZ では主たる代謝物である脱エステル体は脳に集積しない¹⁶⁾とされていることより、IMZ の代謝物として認められた R-COOH、R'-CH₂COOH、R-COOH-Glc および I⁻ はいずれの動物種においても脳へ移行せず、未変化体である IMZ のみが血液-脳関門を通過し脳へ移行するものと考えられた。

代謝物の排泄経路はウサギおよびヒトでは主として腎尿路系であるのに対し、ラットでは R-COOH は腎尿路系および肝胆道系の両系から、R-COOH-Glc は肝胆道系から排泄された。また、未変化体の排泄はいずれの動物種においても認められなかった。R-COOH-Glc の排泄経路はヒトでは腎尿路系、ラットでは肝胆道系と異なる様相を呈したが、これは FMZ でも報告されているようにグルクロン酸抱合体の胆汁移行性に分子量のいき値が存在し、これが両者で異なるため¹⁷⁾と推測される。

文 献

- 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
- Beer HF, Bläuenstein PA, Hasler PH, Delaloye B, Riccabona G, Bangerl I, et al: In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro16-0154: A new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* **31**: 1007-1014, 1990
- 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
- Jibiki I, Kurokawa K, 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 preliminary report. *Pharmacol Biochem Behav* **48**: 553-556, 1994
- 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
- 関野久之, 中道 昇, 神村秀隆, 柳井清美, 渡辺 隆, 樋口三朗, 他: YM 684 (Flumazenil) の臨床第 I 相試験. *医学と薬学* **23**: 777-796, 1990
- 今崎 一, 中村英次, 渡辺 隆, 佐々木弘三, 樋口三朗: ¹⁴C-YM684 をラットに静脈内投与した時の体内動態. *基礎と臨床* **24**: 229-239, 1990
- Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Al-Tikriti MS, Zea-Ponce Y, Laruelle M, et al: Pharmacokinetics of the SPECT benzodiazepine receptor radioligand [¹²³I]iomazenil in human and non-human primates. *Nucl Med Biol* **19**: 881-888, 1992
- 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
- Nielsen NM, Bundgaard H: Glycolamide esters as biolabile prodrugs of carboxylic acid agents: Synthesis, stability, bioconversion, and physicochemical properties. *J Pharm Sci* **77**: 285-298, 1988
- Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Zoghbi SS, Innis RB: Formation of 1-[¹²³I]iodobutane in labeling [¹²³I]iomazenil by iododestannylation: Implications for the reaction mechanism. *Appl Radiat Isot* **45**: 63-68, 1994
- 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jing 剤 ¹²³I-イオマゼニルの第 I 相臨床試験. *核医学* **32**: 87-97, 1995
- Mandera JW, Gubbens-Stibbe JM, Danhof M: Stability and pharmacokinetics of flumazenil in the rat. *Psychopharmacol* **103**: 384-387, 1991
- Debruyne D, Abadie P, Barre L, Albessard F, Moulin M, Zarifian E, et al: Plasma pharmacokinetics and metabolism of the benzodiazepine antagonist [¹¹C]Ro15-1788 (flumazenil) in baboon and human

- during positron emission tomography studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **16**: 141–152, 1991
- 15) Barre L, Debruyne D, Abadie P, Moulin M, Baron JC: A comparison of methods for the separation of [¹¹C]Ro15-1788 (flumazenil) from its metabolites in the blood of rabbits, baboons and humans. *Appl Radiat Isot* **42**: 435–439, 1991
- 16) Persson A, Pauli S, Swahn CG, Halldin C, Sedvall G: Cerebral uptake of ¹¹C-Ro15-1788 and its acid metabolite ¹¹C-Ro15-3890; PET study in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* **4**: 215–220, 1989
- 17) Hiron PC, Millburn P, Smith RL, Williams RT: Species variations in the threshold molecular-weight factor for the biliary excretion of organic anions. *Biochem J* **129**: 1071–1077, 1972

Summary

Pharmacokinetics of ¹²³I-Iomazenil, a Benzodiazepine Receptor Seeker

Hirokatsu YOSHIMURA*, Akiyoshi YANAI*, Hiroki MATSUMOTO*, Keiko IDA*, Miki KURAMI*, Yoshiharu YONEKURA** and Kanji TORIZUKA***

*Central Research Laboratory, Nihon Medi-Physics Co., Ltd., Chiba

**Department of Brain Pathophysiology, School of Medicine, Kyoto University, Kyoto
(Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical School, Fukui)

***Fukui Medical School, Fukui

The biodistribution, metabolism and excretion of ¹²³I-iomazenil have been studied in rats, rabbits and humans following i.v. administration. In all the species, ¹²³I-iomazenil was rapidly metabolized and more than 90% of the administered radioactivity was excreted within the first 24 hr. Dominant metabolites were acid metabolite (R-COOH), glucuronide of the acid (R-COOH-Glc) and free iodide (I⁻) in rats and humans. On the other hand, R-COOH, oxidative metabolite (R'-CH₂COOH) and I⁻ were found in rabbits. Thus, the possible metabolic pathways of iomazenil

were hydrolysis, oxidation, conjugation and deiodination. The radioactivity was excreted into both urine and feces in rats, while primary route of excretion in rabbits and humans was from the kidneys. At 3 hr after injection, more than 97% of the radioactivity in rat brain was found in the form of the parent compound. This result indicates that metabolites of ¹²³I-iomazenil do not cross the blood-brain barrier.

Key words: ¹²³I-iomazenil, Metabolism, Animal, Human.