ビザミル静注

CTD　第 2 部（モジュール 2）

2.6.1　緒言

日本メジフィジックス株式会社

2.6.1　緒言

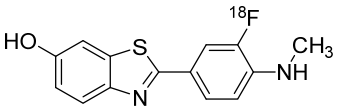
目次

2.6.1　緒言 4

用語及び略号一覧

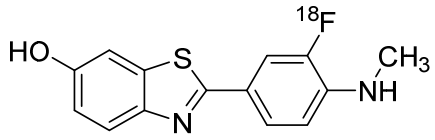
用語及び略号	内容
本剤	ビザミル静注，フルテメタモル（^{18}F）を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード：NMA67
^{11}C-PiB	炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B
PET	Positron emission tomography：ポジトロン断層撮影

化学名（一般名），構造式及び由来又は内容一覧

名称	化学名（一般名）	構造式	内容
フルテメタモル（^{18}F） （別名：[^{18}F]AH110690）	2-[3-[^{18}F]Fluoro-4-(methylamino)-phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol （Flutemetamol (^{18}F)）		有効成分

2.6.1 緒言

（1）フルテメタモル（^{18}F）化学構造式



分子式：

$C_{14}H_{11}{}^{18}FN_2OS$

分子量：

273.32

（2）フルテメタモル（^{18}F）の薬理学的特性

NMA67（以下，本剤）は，フルテメタモル（^{18}F）を有効成分とし，認知機能障害の診断において，脳内のアミロイドβの沈着状況をポジトロン断層撮影（以下，PET）により評価するために用いる診断用放射性医薬品である．

現在，脳内アミロイドβの沈着状況を画像化するための核医学検査用の薬剤として炭素‐11で標識されたPittsburgh Compound B（以下，^{11}C-PiB）が臨床研究などで広く用いられている．当該化合物は脳への移行性及び線維性アミロイドβとの結合性に優れているが，炭素‐11で標識しているためその放射能の半減期は約20分と短く，供給にあたって時間的制約が大きいという課題があった．フルテメタモル（^{18}F）は，炭素‐11よりも半減期の長いフッ素‐18（半減期約110分）で標識した^{11}C-PiBの誘導体であり，^{11}C-PiBと同様に脳への移行性及び線維性アミロイドβとの結合性に優れている．本剤を投与し，脳内の線維性アミロイドβに結合したフルテメタモル（^{18}F）から放出される陽電子が近くの電子と結合して放出する2本のガンマ線（消滅放射線）をPET装置で検出し画像化することにより，脳内アミロイドβの沈着状況を評価することができる．

（3）予定する効能・効果

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

（4）予定する用法・用量

通常，本剤1バイアル（120～370MBq）を静脈内投与し，投与後60～120分に撮像を開始する．

ビザミル静注

CTD　第 2 部（モジュール 2）

2.6.2　薬理試験の概要文

日本メジフィジックス株式会社

2.6.2　薬理試験の概要文

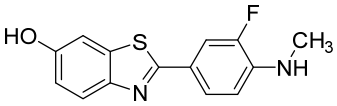
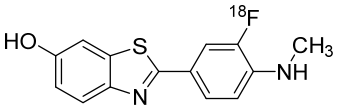
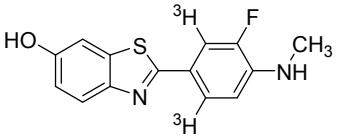
目次

2.6.2　薬理試験の概要文 5
2.6.2.1　まとめ 5
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 6
2.6.2.3　副次的薬理試験 9
2.6.2.4　安全性薬理試験 9
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 12
2.6.2.6　考察及び結論 12
2.6.2.7　図表 12
2.6.2.8　参考文献 13

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
AD	Alzheimer's disease：アルツハイマー病
ACFd DVR	Atrophy corrected distribution volume ratio：萎縮を補正した分布容積比
^{11}C-PiB	炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B
DMSO	Dimethyl sulphoxide：ジメチルスルホキシド
GLP	Good laboratory practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	Human *ether-à-go-go*-related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
^{3}H-PiB	水素‐3 標識 Pittsburgh compound B
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
K_d	Dissociation constant：解離定数
PBS	Phosphate buffered saline：リン酸緩衝生理食塩液
PET	Positron emission tomography：ポジトロン断層撮影

化学名（一般名），構造式及び由来又は内容一覧

名称	化学名（一般名）	構造式	内容
フルテメタモル （別名：AH110690）	2-[3-Fluoro-4-(methylamino)-phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol （Flutemetamol）		有効成分の非標識体
フルテメタモル（^{18}F） （別名：[^{18}F]AH110690）	2-[3-[^{18}F]Fluoro-4-(methylamino)-phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol （Flutemetamol (^{18}F)）		有効成分
フルテメタモル（^{3}H） （別名：[^{3}H]AH110690）	2-[3-Fluoro-4-(methylamino)-[2,6-$^{3}H_2$]phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol （Flutemetamol (^{3}H)）		フルテメタモルの^{3}H 標識体

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

In vitro 飽和結合試験において，フルテメタモルの線維性アミロイドβに対する親和性は高く，K_d 値は 6.7nmol/L であった．また，フルテメタモルはヒト脳組織ホモジネート存在下において，線維性アミロイドβに特異的に結合することが示された．また，ヒト死後脳組織切片を用いた *in vitro* オートラジオグラフィー試験において，フルテメタモルはアミロイドβの沈着部位であるアルツハイマー病（以下，AD）患者の側頭葉灰白質において，対照である健康高齢者の側頭葉灰白質よりも多く結合する傾向を認めた．

さらに，既知のアミロイドβトレーサーである炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B（以下，^{11}C-PiB）を用いて生前に実施したポジトロン断層撮影（以下，PET）検査の結果と死後脳組織を用いた *in vitro* 試験の結果から，ヒト脳内アミロイド斑に対するフルテメタモル（^{18}F）の結合能は，^{11}C-PiB と同程度であると推定した．

2.6.2.1.2 安全性薬理試験

ICH S7A 及び S7B ガイドライン並びに医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準(以下，GLP）に準拠し，検出可能な不純物を含有しないフルテメタモルを用いて，安全性薬理コアバッテリー試験を実施した．いずれの試験においても，動物に投与可能な最大容量 [1)]及び適切な希釈液中で溶解可能なフルテメタモルの最高濃度を用いることにより，フルテメタモル曝露量が最大になるようにした．いずれの場合にも，フルテメタモルの溶解度が低いために投与量が制限された．また，各試験のフルテメタモルの一部が投与器具に吸着し，喪失していたことが試験後に判明した．これらの各試験での予想最高吸着量を表 2.6.2-1 に要約する．この吸着量を用いて無毒性量をそれぞれ補正した．

一部の毒性試験では曝露量を上げるために一日に 2 回投与したが，安全性薬理試験では，投与処置による行動及び機能への影響を最小限にするために単回投与で実施した．

ラットを用いた Irwin 変法試験並びにイヌを用いた心血管系及び呼吸器系に関する試験に用いたフルテメタモルは，96%エタノールに溶解し，最終調製液中のエタノール含有濃度が 7vol%となるように，使用前にリン酸緩衝生理食塩液（以下，PBS）で希釈した．hERG 試験にはフルテメタモルを 0.5vol%DMSO に溶解して用いた．

ラットを用いた Irwin 変法試験において，フルテメタモルの投与に関連した行動及び臨床症状への影響は認められなかった. 当該試験における投与器具への吸着を補正した無毒性量は 15μg/kg であり，これは体表面積換算で推定最大臨床投与量（0.07μg/kg）の 35 倍に相当する．また，イヌの心血管系パラメーター（血圧，心拍数，心電図パラメーター）及び呼吸器系パラメーターにフルテメタモルの投与に関連した影響は認められなかった．当該試験における投与器具への吸着を補正した無毒性量は，それぞれ 6μg/kg 及び 14μg/kg であり，これは体表面積換算で推定最大臨床投与量（0.07μg/kg）の 48 倍及び 111 倍に相当する．フルテメタモルの QT 間隔延長作用の可能性を検討するために実施した hERG 試験では，フルテメタモルによる有意な影響は認められなかった（検討した濃度は 0.44～0.66μg/mL であり，推定最大臨床投与量（0.07μg/kg）を投与したときの理論的な最高血漿中濃度の少なくとも 440 倍に相当）.

結論として，安全性薬理試験結果において臨床使用に対する懸念材料はなかった．

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　*In vitro* 親和性試験：フルテメタモルの線維性アミロイドβへの結合性

［試験番号：B067051　資料番号：4.2.1.1-1（評価）］

フルテメタモルの線維性アミロイドβに対する親和性について，飽和結合試験及びヒト脳組織ホモジネート存在下における結合試験により検討した．

合成アミロイド$\beta_{1\text{-}40}$タンパク質より調製した線維性アミロイドβに対するフルテメタモルの親和性は高く，K_d値は6.7nmol/Lであった．

また，ヒト脳組織ホモジネートとフルテメタモル（^{3}H）を用いた結合試験では，フルテメタモル（^{3}H）は，脳組織ホモジネートのみと比べて線維性アミロイドβを添加したホモジネートで結合量が高かったことから，フルテメタモルは線維性アミロイドβに対して特異的に結合することが示された．

2.6.2.2.2　ヒト死後脳組織切片を用いた *in vitro* オートラジオグラフィー

［試験番号：B067050　資料番号：4.2.1.1-2（評価）］

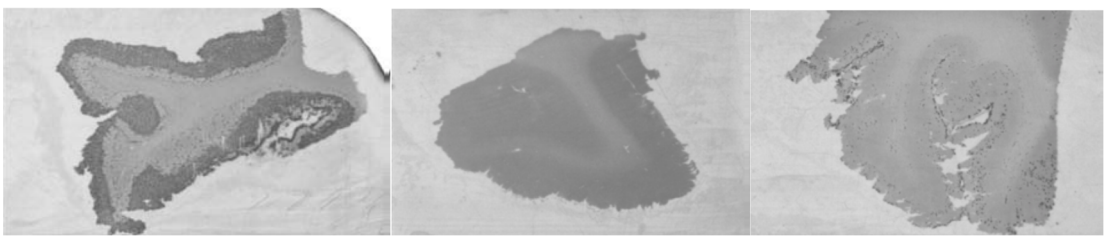
ヒト脳内アミロイドβに対するフルテメタモルの結合性について，神経病理学的にADが確定された患者より得た死後脳組織切片のフルテメタモル（^{3}H）による*in vitro*オートラジオグラフィーにより検討した．

本試験では，ADとは関連しない認知症患者及び年齢を合致させた健常高齢者由来の死後脳組織を対照組織とした．また，陽性対照化合物として水素‐3標識Pittsburgh compound B（以下，^{3}H-PiB）を用いた．

側頭葉（灰白質及び白質）及び小脳における結合について比較した結果，いずれにおいてもAD患者脳組織切片と対照脳組織切片との間に有意な差は認められなかった．しかし，ADでアミロイドβの沈着が見られる部位である側頭葉の灰白質において，フルテメタモル（^{3}H）は対照脳組織切片と比較してAD患者脳組織切片でより多く結合する傾向を認めた（図 2.6.2-1）．この傾向は，陽性対照である^{3}H-PiBの結果と類似していた．

さらに，写真乳剤を用いたミクロオートラジオグラフィーにおけるフルテメタモル（^{3}H）の分布と抗アミロイドβ抗体（4G8）を用いた免疫組織化学により評価したアミロイドβの分布を比較したところ，両者は一致していた（図 2.6.2-2）．

以上の結果から，フルテメタモルはヒト死後脳組織切片においてアミロイドβに特異的に結合することが示された．



AD患者　　年齢を合致させた健常高齢者　　ADとは関連しない認知症患者

図 2.6.2-1　ヒト死後脳組織（側頭葉）へのフルテメタモル（^{3}H）の結合

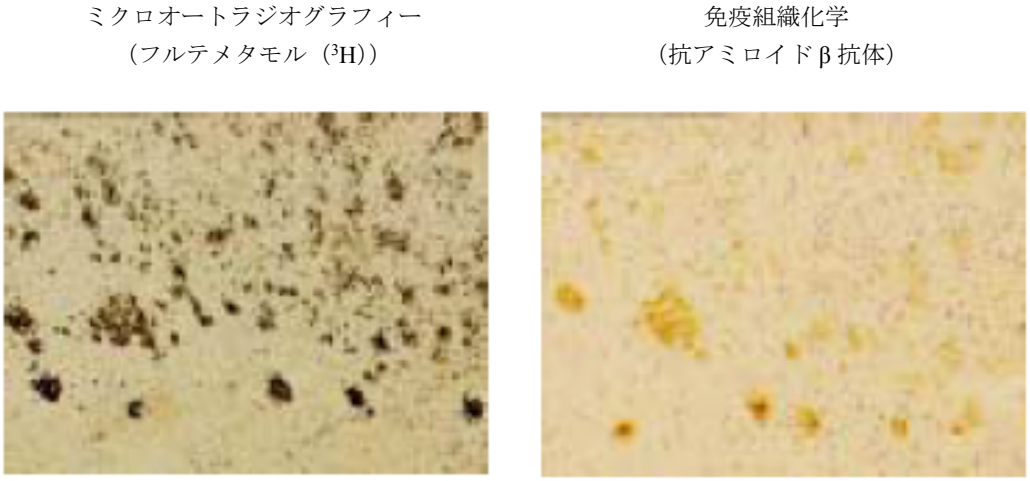


図 2.6.2-2　AD 患者の脳組織（側頭葉灰白質）でのフルテメタモル（^{3}H）とアミロイドβの分布

2.6.2.2.3　ヒト脳内アミロイド斑に対するフルテメタモル（^{18}F）の結合能

［試験番号：B067078 資料番号：4.2.1.1-3（評価）］

フルテメタモル（^{18}F）は，臨床研究において脳内アミロイドβの沈着状況の画像化に用いられている ^{11}C-PiB の ^{18}F 標識誘導体である．

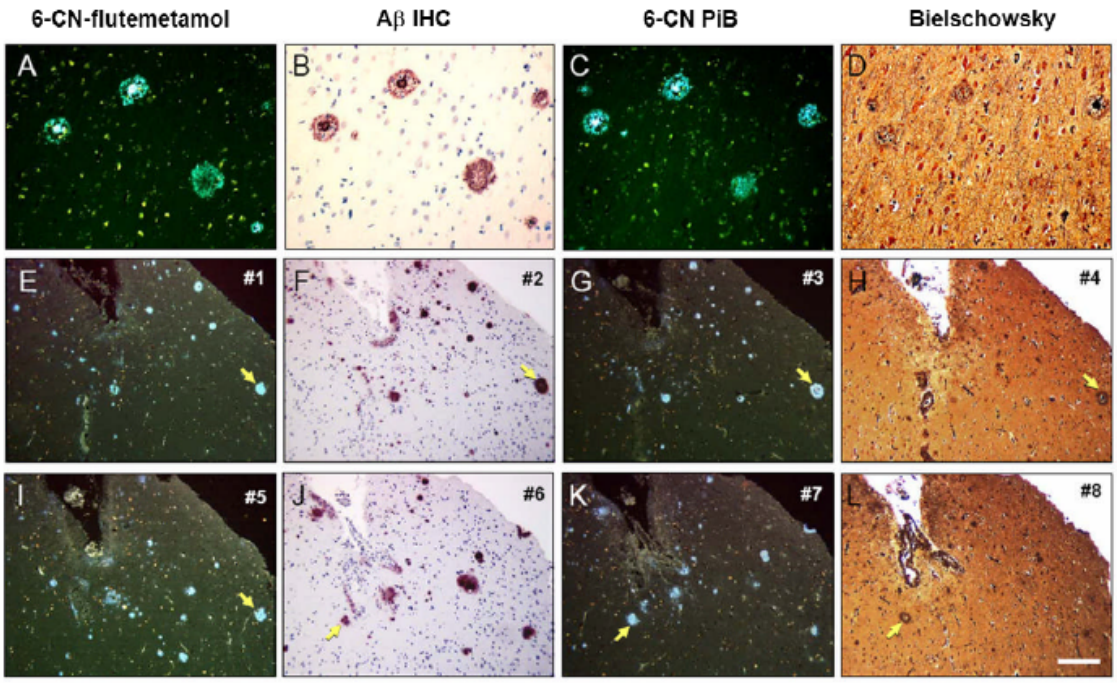
本試験では，フルテメタモル及び PiB の蛍光誘導体である 6-CN-フルテメタモル及び 6-CN-PiB のヒト死後脳組織切片に対する結合性の比較，生前の ^{11}C-PiB を用いた PET 検査における ^{11}C-PiB 集積量と死後脳組織切片における 6-CN-フルテメタモル結合量の比較，及びヒト死後脳組織ホモジネートを用いたフルテメタモル（^{3}H）と ^{3}H-PiB の結合量の比較を行うことにより，ヒト脳内アミロイド斑に対するフルテメタモル（^{18}F）の結合能を評価した．

AD 患者の死後脳組織切片において，6-CN-フルテメタモル及び 6-CN-PiB の分布はそれぞれ，免疫組織化学によるアミロイドβの分布，及びビルショウスキー染色により染色されるアミロイド斑の分布と一致していた（図 2.6.2-3）．

生前に ^{11}C-PiB を用いた PET 検査を実施した 8 名の AD 患者について，^{11}C-PiB の集積量（ACFd DVR：萎縮を補正した分布容積比）と死後脳組織切片における 6-CN-フルテメタモルの結合量（6-CN-フルテメタモルにより染色されるアミロイド斑の存在する領域の割合）を比較したところ，両者は相関しており（r^2＝0.31）（図 2.6.2-4（A）），この結果は 6-CN-PiB でも同様であった（図 2.6.2-4（B））．

また，23 名（AD 患者 18 名及び健常高齢者 5 名）の死後脳組織ホモジネートを用いた結合試験において，脳組織重量当たりのフルテメタモル（^{3}H）の結合量と ^{3}H-PiB の結合量（pmol/g tissue）は相関しており（r^2＝0.98），結合量は同程度であった（図 2.6.2-5）．

以上の結果から，ヒト脳内アミロイド斑に対するフルテメタモル（^{18}F）の結合能は ^{11}C-PiB と同程度であると推定した．



A-D：連続する 4 組織切片の高倍率像，E-L：連続する 8 組織切片の低倍率像

図 2.6.2-3　AD 患者の脳組織切片における 6-CN-フルテメタモル及び 6-CN-PiB の分布とアミロイドβ及びアミロイド斑の分布

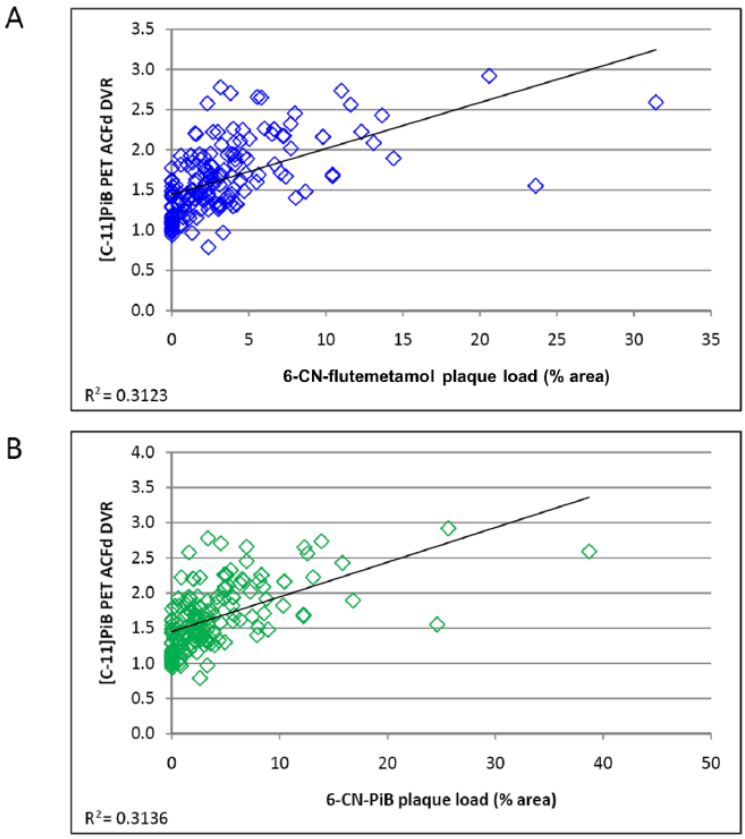


図 2.6.2-4　同一症例・同一領域における生前の ^{11}C-PiB 集積量と死後脳組織切片における 6-CN-フルテメタモル（A）及び 6-CN-PiB（B）結合量との相関

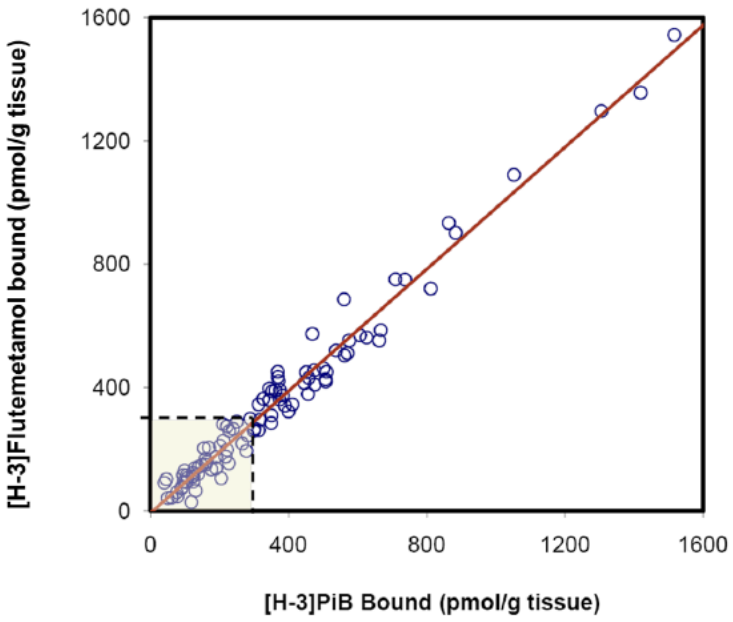


図 2.6.2-5 フルテメタモル（^{3}H）及び ^{3}H-PiB のヒト死後脳組織への結合量の相関

2.6.2.3 副次的薬理試験

特定の試験は実施しなかった.

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 ラットを用いた Irwin 変法試験

［試験番号：B067004 資料番号：4.2.1.3-1（評価）］

7～8 週齢の雄 Sprague Dawley ラット（各群雄 6 匹）にフルテメタモル溶液を 5mL/kg の投与液量（用量は 1.5，5 及び 16μg/kg）で尾静脈内に投与した．対照群には生理食塩液又は溶媒（7%エタノール含有 PBS）を同様に投与し，陽性対照としてクロルプロマジンを 2mg/kg の用量で同様に投与した．各投与群の観察は 5 回の測定時点（投与前並びに投与 5，30，60 及び 120 分後）で行い，行動及び臨床症状に対するフルテメタモルの影響を検討した．

42 項目の行動及び臨床症状について動物の観察及び評価を行った結果，立毛，協調運動不全及び受動性等の所見を認めた．協調運動不全以外の所見は用量依存性がなく，対照群でも観察された所見であった．協調運動不全については，16μg/kg 投与群でのみ 6 匹中 3 匹に，投与後 5 分に一過性に認められたものであった．協調運動不全と同様の運動機能に関連する所見である異常歩行が対照群及びフルテメタモル群で認められており，協調運動不全もフルテメタモル投与に関連する可能性は乏しいと考えられた．したがって，一連の所見はフルテメタモルの投与に関連したものではないと判断した．

結論として，雄ラットにフルテメタモルを 16μg/kg までの用量で単回静脈内投与したときの忍容性は概して良好であり，フルテメタモル投与に関連した有害作用の発現は認められなかった．フルテメタモルが投与器具に吸着した可能性があるため（2.6.6.8.2 参照），実際の投与量は，名目値の 92%にすぎなかった可能性がある．これを考慮すると，フルテメタモルの無毒性量は 15μg/kg

であると考えられ，ヒトの体重を 60kg とすると，体表面積換算で推定最大臨床投与量である 4μg（0.07μg/kg）の 35 倍に相当する．

2.6.2.4.2 hERG テール電流に対する影響

［試験番号：B067043 資料番号：4.2.1.3-2（評価）］

安定的に hERG 関連遺伝子を導入したヒト胎児由来腎細胞（HEK293 細胞）を用いて，ホールセルパッチクランプ法により hERG テール電流に対するフルテメタモルの影響を検討した．

フルテメタモルは，設定濃度 0.7μg/mL で検討した．設定濃度になるように HEPES 緩衝化細胞外液に添加し，適用前後の hERG-1 テール電流を測定し，適用前の hERG-1 テール電流を 100%とする適用後の相対テール電流（%）を求めた．当該測定を 4 回行い，相対テール電流の平均値及び標準誤差を求めた．また，溶媒（0.5vol%DMSO 含有 HEPES 緩衝化細胞外液）及び陽性対照である E-4031（100nmol/L）についても同様に測定して比較した．

相対テール電流（平均値±標準誤差）は，フルテメタモルでは 92.3±3.2%，溶媒では 95.3±2.7%を示し，有意な差は認められなかった．一方，陽性対照物質の相対テール電流は 8.0±1.7%（平均値±標準誤差）と明らかに抑制されたことから，本試験法の妥当性が裏付けられた．

結論として，本試験においてフルテメタモルは hERG チャネルを抑制しなかった．

処理後に灌流槽から採取した試料中のフルテメタモル濃度は 0.44～0.66μg/mL（62～94%）であった．標準的なヒト血漿量を 3L とすると，フルテメタモル 4μg を単回投与したときに到達すると考えられるヒトにおけるフルテメタモルの理論的な最高血漿中濃度は 0.001μg/mL であり，測定濃度の最低値 0.44μg/mL は，その 440 倍であった．

2.6.2.4.3 テレメトリー法を用いたイヌにおける心血管系に対する影響

［試験番号：B067003 資料番号：4.2.1.3-3（評価）］

14～20 箇月齢の雄覚醒ビーグル犬（テレメーターを装着した 4 匹）に，1 日目は生理食塩液（対照），4 日目は 7%エタノール含有 PBS（溶媒対照），7，11 及び 14 日目はフルテメタモルの 3 用量（それぞれ 0.9，2.9 及び 9.3μg/kg），18 日目はノルアドレナリン 5μg/kg（陽性対照）を投与した．いずれも 2.9mL/kg の投与液量を約 2 分かけて静脈内にボーラス投与した．血圧，心拍数及び心電図パラメーターを，投与 30 分前から投与 6 時間後まで記録し，投与 4 時間後までのデータを用いて心血管系機能に対するフルテメタモルの静脈内投与による影響を検討した．なお，ベースラインのデータを取得する約 15 分前から，投与 2 時間後までは，動物をスリングで吊り下げて保定した．

溶媒及びフルテメタモルの投与開始後に舌なめずり行動が全例で観察された．また，フルテメタモル投与後に流涎，興奮行動，振戦及び鎮静が観察されたが，興奮行動及び鎮静は用量依存性がない所見であり，流涎及び振戦は生理食塩液又は溶媒投与後にも観察されている所見であることから，フルテメタモル投与とは関連しないと思われた．

血圧については有意な差は認められなかった．心拍数及び心電図パラメーターについては，生理食塩液投与後と比べて有意な差を認めた所見がいくつかあった．その多くは溶媒投与後と比較すると有意なものではなかった．0.9μg/kg 投与後 240 分の QT 間隔短縮，並びに 0.9 及び 9.3μg/kg 投与後 240 分の QTcQ 間隔短縮については，溶媒投与後と比較しても有意な差であった．しかしながら，これらの所見は用量依存性がなく，フルテメタモル投与後 240 分の所見であり，当該観

察時点の 5～10 分前に特筆すべき所見がなかったことも考慮すると，フルテメタモル投与とは関連しないと思われた．

以上のとおり，フルテメタモル投与による心血管系への有害作用は認められなかった．結論として，イヌにフルテメタモルを 9.3μg/kg までの用量で単回静脈内投与したときの忍容性は概して良好であり，フルテメタモルの投与に関連したと考えられる心血管系に対する影響は認められなかった．フルテメタモルが投与器具に吸着した可能性があるため（2.6.6.8.2 参照），実際の投与量は，名目値の 64%にすぎなかった可能性がある．これを考慮すると，フルテメタモルの無毒性量は 6μg/kg であると考えられ，ヒトの体重を 60kg とすると，体表面積換算で推定最大臨床投与量である 4μg（0.07μg/kg）の 48 倍に相当する．

2.6.2.4.4 イヌの呼吸器系に対する影響

［試験番号：B067040 資料番号：4.2.3.2-4（評価）］

雌雄ビーグル犬を用いた 14 日間反復投与毒性試験の中で呼吸器系に対する影響を評価した. 約 9 箇月齢のビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）にフルテメタモル溶液（3μg/mL）を 2.5 及び 5mL/kg/日の投与液量（用量は 7.5 及び 15μg/kg/日に相当）で，約 20mL/分の速度で橈側皮静脈内に 14～15 日間投与した. 別に, 生理食塩液を投与する群と 7%エタノール含有 PBS を投与する群を設け，それぞれ 5mL/kg/日を同様に投与した．呼吸機能検査は投与 2 週目に実施した．

対照の生理食塩液並びにフルテメタモル 7.5 及び 15μg/kg の名目用量を投与した全ての動物について, 投与前及び投与終了直後（15 分以内）に呼吸数, 一回換気量及び分時換気量を記録した．投与直後の各個体から血液サンプルを 1 回採取して血中のフルテメタモル濃度を測定し，適切に投与されていることを確認した．血液サンプルの処理及び分析は，トキシコキネティクス測定法を用いて行った．

フルテメタモルの 7.5μg/kg を投与した雄において，分時換気量（平均値±標準偏差）は 3.606±0.587L/min に減少した．生理食塩液を投与した雄の換気量（5.276±1.195L/min）と比較した結果，統計学的に有意（Dunnett の t 検定 $p<0.05$）であった．フルテメタモルの 7.5μg/kg を投与した雌の分時換気量（2.812±0.740L/min）は，生理食塩液を投与した雌の分時換気量（3.093±0.733L/min）と類似しており，有意差は認められなかった．高用量（15μg/kg）を投与した雄及び雌の分時換気量は，それぞれ 4.099±0.309L/min 及び 3.296±0.851L/min であり，生理食塩液を投与した雄及び雌の分時換気量（それぞれ 5.276±1.195L/min 及び 3.093±0.733L/min）と比較して有意な減少ではなかった．また，一回換気量及び呼吸数にはフルテメタモル投与に関連する影響はみられなかった．呼吸器系に用量依存性の一貫した変化が認められなかったため，分時換気量においてフルテメタモルの 7.5μg/kg を投与した雄に観察された統計学的有意性はサンプルサイズと試験動物の生物学的変動によるものであり，フルテメタモル投与に関連した影響ではないと考えられた．

結論として，フルテメタモルの投与に関連したと考えられる呼吸器系に対する影響は認められなかった．フルテメタモルが投与器具に吸着した可能性があるため（2.6.6.8.2 参照），実際の投与量は，名目値の 91%にすぎなかった可能性がある．これを考慮すると，フルテメタモルの無毒性量は 14μg/kg であると考えられ，ヒトの体重を 60kg とすると，体表面積換算で推定最大臨床投与量である 4μg（0.07μg/kg）の 111 倍に相当する．

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

特定の試験はこれまでに実施していない.

2.6.2.6 考察及び結論

フルテメタモルは，線維性アミロイドβに対して高い結合親和性を示し，ヒト脳組織ホモジネート存在下において，線維性アミロイドβに特異的に結合することが示された．また，AD 患者由来の死後脳組織切片を用いた試験において，フルテメタモルの分布は脳内アミロイドβの分布を反映することが示された．さらに，生前に実施した ^{11}C-PiB を用いた PET 検査の結果と死後脳組織を用いた *in vitro* 試験の結果から，ヒト脳内アミロイド斑に対するフルテメタモル（^{18}F）の結合能は，既知のアミロイドβトレーサーである ^{11}C-PiB と同程度であると推定した.

以上のことから，フルテメタモル（^{18}F）を用いた PET 検査により，AD 患者における脳内アミロイドβの沈着状況を評価できる可能性が示された.

フルテメタモルの安全性薬理試験では，ラットを用いた Irwin 変法試験において，フルテメタモルの投与に関連した行動及び臨床症状への影響は認められなかった．イヌの血圧，心拍数及び心電図パラメーター並びに呼吸器系パラメーターに対して，フルテメタモルの投与に関連した影響は認められなかった．フルテメタモルは *in vitro* で hERG チャネルを抑制せず，また，テレメトリー法による覚醒イヌを用いた試験では QT 間隔延長作用の可能性を示さなかった.

投与器具に対する吸着に関する試験（2.6.6.8.2 参照）から，上述の安全性薬理試験でフルテメタモルを投与するために使用した投与器具の表面にフルテメタモルが吸着することが判明した．各試験と同種の投与器具によるフルテメタモルの推定最大喪失率を用いて，これらの試験で実際に投与されたと考えられる最大用量を推定し，この推定値を用いて各試験での関連する安全域を算出し，表 2.6.2-1 に概要を記載する.

表 2.6.2-1 吸着による喪失率並びに関連する無毒性量及び安全域への影響の概要

試験の種類	試験番号	吸着による投与液中の最大喪失率（%）	無毒性量（μg/kg）	吸着量で補正した無毒性量（μg/kg）	推定最大臨床投与量に基づく安全域[a]
ラットを用いた Irwin 変法試験	B067004	8	16	15	35
テレメトリー法によるイヌを用いた心血管系に関する試験	B067003	36	9.3	6	48
イヌを用いた呼吸器系に関する試験	B067040	9	15	14	111

a. フルテメタモルの推定最大臨床投与量は 4μg である．ヒトの体重を 60kg と仮定すると 0.07μg/kg となる．体表面積換算による安全域であり，ラットで 6.2，イヌで 1.8 の換算係数を用いた.

2.6.2.7 図表

本文中に記載した.

2.6.2.8 参考文献

1) Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. J Appl Toxicol. 2001;21(1):15-23.

ビザミル静注

CTD　第 2 部（モジュール 2）

2.6.3　薬理試験概要表

日本メジフィジックス株式会社

2.6.3　薬理試験概要表

目次

2.6.3　薬理試験概要表 3
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3　副次的薬理試験 6
2.6.3.4　安全性薬理試験 7
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 10

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

2.6.3.1.1　効力を裏付ける試験

被験物質：フルテメタモル（^{3}H），6-CN-フルテメタモル

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD	GLP Compliance
Primary Pharmacodynamics						
Fibrillar amyloid beta and normal brain homogenate	Human tissue and Synthetic human amyloid-beta peptide$_{1-40}$	*In vitro*	GE Healthcare Ltd [redacted] England	B067051	4.2.1.1-1	No
Human brain tissue	Human tissue	*In vitro*	[redacted] England	B067050	4.2.1.1-2	No
Human brain tissuee	Human tissue	*In vitro*	[redacted] USA	B067078	4.2.1.1-3	No

2.6.3.1.2　安全性薬理試験

被験物質：フルテメタモル

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD	GLP Compliance
Safety Pharmacology						
Modified Irwin test General behaviour & gross physiology	Rat/Sprague- Dawley	Intravenous bolus	[redacted], England	B067004	4.2.1.3-1	Yes
In vitro Effect on hERG-1 K^+-channel	Human construct expressed in HEK293 cells	*in vitro*	[redacted] Switzerland	B067043	4.2.1.3-2	Yes
Effect on cardiovascular system	Dog/Beagle	Intravenous bolus	[redacted], England	B067003	4.2.1.3-3	Yes
Effect on respiratory system	Dog/Beagle	Intravenous bolus	[redacted] Switzerland	B067040	4.2.3.2-4	Yes

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

被験物質：フルテメタモル（^{3}H），6-CN-フルテメタモル

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Admin.	Doses (gI/kg)	Test/Reference Items	Gender and No/Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
Fibrillar amyloid beta and normal brain homogenate	Human tissue and Synthetic human amyloid-beta peptide$_{1-40}$	*In vitro*	Not applicable	[^{3}H]flutemetamol	Not applicable	The binding of flutemetamol for synthetic fibrillar amyloid beta$_{1-40}$ is specific and the affinity of flutemetamol for synthetic fibrillar amyloid beta$_{1-40}$ (β-amyloid $_{1-40}$ fibrils) is high, with a K_d of 6.7nM.	No	B067051
Human brain tissue	Human tissue	*In vitro*	Not applicable	[^{3}H]flutemetamol	Not applicable	[^{3}H]flutemetamol was preferentially retained in temporal cortex grey matter, compared to the adjacent white matter, of human Alzheimer's disease brain tissue sections after incubation *in vitro*.	No	B067050
Human brain tissue	Human tissue	*In vitro*	Not applicable	[^{3}H]flutemetamol, 6-CN-flutemetamol / [^{3}H]PiB, 6-CN-PiB	Not applicable	The extent of amyloid beta aggregates detected post mortem by flutemetamol was similar to that using PiB and correlated with the PET detection of [^{11}C]PiB retention *in vivo*.	No	B067078

K_d = dissociation constant, PiB = Pittsburgh compound B

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当なし

2.6.3.4　安全性薬理試験

被験物質：フルテメタモル

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Admin.	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Testing Facility Study Number
General behaviour and gross physiology (Modified Irwin Test)	Rat, Sprague Dawley	Single intra-venous bolus (tail vein)	Flutemetamol Solution for Injection: Lot no. FFA049/118-307 Dose volume 5.0mL/kg Saline (control) 6.9% Ethanol in PBS (vehicle) 0.3µg/mL (low dose) 1.0µg/mL (mid dose) 3.2µg/mL (high dose) 0.4mg/mL chlorpromazine (positive control) On 2 days 6 rats were allocated to each of the 6 treatment group: A/G saline B/H vehicle C/I low dose (1.5µg/kg) D/J mid dose (5.0µg/kg) E/K high dose (16µg/kg) F/L chlorpromazine 2mg/kg **Day 1** Group: A-F Observation time points: pre-dose, 5 and 60 minutes **Day 2** Group: G-L Observation time points: pre-dose, 30 and 120 minutes	6 males	No significant gross behaviouralor physiological changes were observed for 120 min after intra- venous administration of flutemetamol when compared to vehicle treated animals. Observations following treatment with chlorpromazine were consistent with the known pharmacological effects.	Yes	[redacted] England study no: B067004

PBS = phosphate buffered saline

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：フルテメタモル

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Admin.	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Testing Facility Study Number
In vitro hERG-1 K^+-channel	Human construct expressed in HEK 293 cells	Perfusion bath in which the cells are placed	Flutemetamol, batch no. FKJ 0168/031-02 0.7µg/mL Vehicle: DMSO 0.5% Positive control:E-4031 100nM	4 cells per group	Effect on relative tail current amplitude (%, Mean ± SEM): Vehicle: 95.3 ± 2.7 0.7µg/mL Flutemetamol: 92.3 ± 3.2 100 nM E-4031: 8.0 ± 1.7 Flutemetamol showed no inhibition of the hERG channel.	Yes	[redacted] Switzerland study no: B067043
Cardiovascular system in telemetered dog. [arterial blood pressure, heart rate & lead II ECG]	Dog/Beagle	intra-venous bolus	Flutemetamol Solution for Injection: Lot no. FFA049/118-307 Dose volume 2.9mL/kg Saline (control) 6.9% Ethanol in PBS (vehicle) 0.3µg/mL (low dose) 1.0µg/mL (mid dose) 3.2µg/mL (high dose) 1.72µg/mL noradrenaline (positive control) Each dog was dosed according to the following schedule. Day: (treatment) 1 (saline) 4 (vehicle) 7 (low dose, 0.9µg/kg) 11 (mid dose, 2.9µg/kg) 14 (high dose, 9.3µg/kg) 18 (noradrenaline, 5µg/kg)	4 males	The following observations were noted prior to and/or after administration of saline: salivation and tremors. The following observations were noted prior to and/or after administration of vehicle: lip-licking and salivation. The following observations were noted after administration of flutemetamol: lip-licking, salivation, tremors, agitation and sedation. However, agitation and sedation were not dose dependent. Administration of vehicle or flutemetamol did not markedly affect arterial blood pressure (systolic, diastolic and mean), heart rate or lead II ECG parameters examined (RR, PR, QT, QTcF or QTcQ intervals and QRS duration). Observations following treatment with noradrenaline were consistent with the known pharmacological effects.	Yes	[redacted] England study no: B067003

DMSO = dimethyl sulfoxide, ECG = electrocardiogram, hERG = human *ether-à-go-go*-related gene, PBS = phosphate buffered saline, SEM = standard error of the mean,

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：フルテメタモル

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Admin.	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Testing Facility Study Number
Respiratory system in dog	Dog/Beagle	intra-venous bolus (cephalic vein)	Flutemetamol Solution for Injection prepared from stock solution (45µg/mL in ethanol 96%, batch no. FFA 093/039-504). Dose groups: 5mL/kg saline 5mL/kg vehicle 2.5mL/kg (7.5µg/kg) flutemetamol 5mL/kg (15µg/kg) flutemetamol Once daily dosing was performed at approximately 24-hour intervals over 14/15 days.	4 males and 4 females	Results (week 2): **Male** Minute vol.(L/min) Saline 7.5µg/kg 15µg/kg 5.276 3.606* 4.099 Results (week 2): **Female** Minute vol.(L/min) Saline 7.5µg/kg 15µg/kg 3.093 2.812 3.296 Effect on the minute volume of 7.5µg/kg group was statistically significantly lower than control group in male but not in female group. There were no effects observed that were considered treatment related.	Yes	[redacted] Switzerland study no: B067040

*: Dunnett-test based on pooled variance sig. at 5% level.

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし