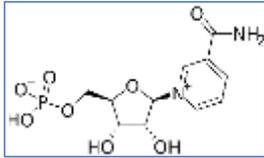


研究開発提案書 別紙 1
(ステップ 1 課題用)

1. 実施済みの試験結果

【構造式又は本質等】



1) 非臨床試験（薬効薬理、毒性、安全性薬理、薬物代謝）結果サマリー

過去に実施された非臨床試験について、非臨床試験報告書等をもとに以下のサマリーを記載し、別紙 2 のガントチャートにも反映ください。

試験番号	試験名	結果要約
DE1232	xxx のカニクイザルを用いた単回静脈内投与 PK 試験	<p>【実施基準】 <input type="checkbox"/> GLP / <input checked="" type="checkbox"/> 信頼性基準 / <input type="checkbox"/> その他</p> <p>【動物種等】 カニクイザル</p> <p>【投与経路】 静脈内投与</p> <p>【被験物質】 原薬フリー体</p> <p>【被験物質の用量】 1mg/kg</p> <p>【試験時期】 2012年4月～2012年6月</p> <p>【試験結果要約】</p> <p>雄性カニクイザルに x mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与後 ○、○ 及び ○○ 分、□、△、■ 及び 24 時間に採血を行って血漿を採取した。投与の結果、いずれの動物にも毒性所見は認められず、採血操作は正常に完了した。Cmax は ○ μg/mL、半減期 T1/2 は ○ 時間であった。</p> <p>【次ステップへの移行（試験継続）を可と判断した根拠】</p> <p>薬効薬理試験に用いた用量の単回投与試験において、薬効発現を期待できる血中濃度の持続性が認められており、次ステップへの移行は可能と判断した</p>

コメントの追加 [A1]: この試験番号を別紙 2 に記載する試験番号と一致させてください。

コメントの追加 [A2]: ・青字部分は例示です。作成時は黒色にて青字部分を上書きしてください。

コメントの追加 [A3]: GLP や信頼性基準外で実施した場合は「□その他」を選択ください

コメントの追加 [A4]: 試験報告書のサマリーをそのまま写してください。

コメントの追加 [A5]: 必要に応じ図表等を示してください。

コメントの追加 [A6]: 試験結果から次ステップへの移行が可能と判断した根拠や、仮に懸念点がある場合はどのような対応をとることで可能と判断したか等を記載ください。

機密性 2 情報

B150979	14C 標識 xx の In Vitro 代謝予備試験 (予備)	<p>【実施基準】 <input type="checkbox"/> GLP / <input checked="" type="checkbox"/> 信頼性基準 / <input type="checkbox"/> その他 【動物種等】 ラット、サル、イヌ、ヒト 【被験物質】 原薬フリー体</p> <p>【投与経路】 in vitro 試験 【被験物質の用量】 5 μ mol/kg 【試験時期】 2015年6月～2015年8月</p> <p>【試験結果要約】</p> <p>[¹⁴C]xxの肝ミクロソームによる代謝には種差が認められた。また、ラットにおいては性差が認められた。ラジオクロマトグラム上には全部で10種類のピーク (M-1～M-10) が認められた。これらのうち、M-6 は未変化体に相当した。</p> <table border="1" data-bbox="398 416 1218 667"> <thead> <tr> <th></th> <th>M1</th> <th>M2</th> <th>M3</th> <th>M4</th> <th>M5</th> <th>M6</th> <th>M7</th> <th>M8</th> <th>M9</th> <th>M10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0 42.3%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0 43.5%</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0 72.2%</td> <td>0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ヒト</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0 27.1%</td> <td>0</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>【次ステップへの移行 (試験継続) を可と判断した根拠】</p> <p>動物種による種差が認められたが、ヒト特有の代謝物は認められておらず、ラット、サルを用いた非臨床評価は可能で、次ステップへの移行は可能と判断した</p>		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	ラット	0	—	—	0	—	0	0	0	0 42.3%	0	サル	0	—	0		0	0	0	0	0 43.5%	—	イヌ	—	—	—	—	—	0	0	0 72.2%	0	—	ヒト	0	—	—	—	—	0	0	0 27.1%	0	—
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10																																															
ラット	0	—	—	0	—	0	0	0	0 42.3%	0																																															
サル	0	—	0		0	0	0	0	0 43.5%	—																																															
イヌ	—	—	—	—	—	0	0	0 72.2%	0	—																																															
ヒト	0	—	—	—	—	0	0	0 27.1%	0	—																																															

機密性 2 情報

2) 臨床試験結果サマリー

実施された臨床試験があれば、試験報告書等をもとに以下のサマリーを記載ください。

試験番号	試験名	結果要約
CT1224	NIH-321 治療歴を有する○○○患者を対象とした AMED-123 反復経口投与の安全性および有効性に関する Ph1/2 試験	<p>【実施基準】 <input checked="" type="checkbox"/> GCP / <input type="checkbox"/> 倫理指針 / <input type="checkbox"/> その他 【開発相】 Ph1/2 【試験デザイン】 非無作為化、非盲検、単群、用量漸増 (Ph1 部分)</p> <p>【試験時期】 2014年3月～2016年2月 【症例数】 10例&30例 【実施国】 <input type="checkbox"/> 国際共同試験 / <input checked="" type="checkbox"/> 国内試験</p> <p>【施設数】 1施設</p> <p>【用法・用量】 AMED-123を1日1回朝食後投与</p> <p>第1相部分： 第1コホート：5mgから開始しDLTが観察された例数によりコホート毎に5mg増量。第2コホート（10mg）でDLTが1/3以上の症例が認められた場合、第3コホート（7.5mg）に移行する。DLTが観察された場合はその症例の投与を中止する。第1サイクルの投与が終了した場合、症例毎に第2サイクルから第2相部分に移行する</p> <p>第2相部分： 第1相部分からの移行例の第2サイクルの開始用量は各コホートの第1相部分と同量とし、投与中止基準に該当するまで投与を継続する。</p> <p>【試験目的】 NIH-321治療歴を有する○○○患者に対し、AMED-123を反復経口投与した際の安全性及び忍容性から最大耐容量を確認し、第2相部分の臨床推奨用量を決定する</p> <p>【主な選択基準】 希少難治性○○○病と診断され、NIH-123の治療歴を有する年齢20歳以上60歳以下の患者</p> <p>【主な除外基準】 AMED-123投与時点で希少難治性○○○病に関する☆☆☆療法や他の同系統薬剤の終了から4週間のウォッシュアウトが確保できない患者</p> <p>【症例数の設定根拠】 ●●●についてxx%と過程し、AMED-123が△△△するデザインとした場合、検出力80%として、◎◎◎の方法を用いて必要解析対象数を求めると★★★★例となる。</p> <p>【エンドポイント】 第1相部分：有害事象、薬物動態パラメーター 第2相部分：診断基準△△△（2016年度版）における4週時点での□□□の改善率及び24週時点での効果継続症例の割合</p> <p>【統計手法】 第1相部分：DLT評価対象集団を定義し、その集団のDLT発現頻度を評価、AMED-123の薬物動態パラメーターを算出、安全性主要解析対象集団をITT集団とし、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図、心エコー結果について解析した。 第2相部分：有効性の主要解析対象集団をITT集団とし、診断基準△△△（2016年度版）における評価は中央判定委員会による判定を用いた。安全性主要解析対象集団をITT集団とし、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図等について解析した。</p> <p>【試験結果要約】 1. 安全性の結果 開始投与量が 10mg の群では 50.3%に有害事象を理由に治験薬を減量したが、減量後に有害事象は全て回復し、治験の中止に至った例はなかった。発現した DLT の主な内訳はグレード 3 の嘔吐、脱毛、好中球減少および AST 増加であった</p>

コメントの追加 [A7]: 同一試験内で症例数が異なる場合（第 I 相部分と第 II 相部分等）、それぞれ記載ください。

機密性 2 情報

	<p>2. 有効性の結果</p> <p>中央判定委員会による診断基準△△△（2016 年度版）における 4 週時点での□□□は 42.3%の改善率が認められ、24 週時点での効果継続率は 67.4%であった。薬物のトラフ濃度（中央値）は投与後 4 日までに非臨床から推定された有効血漿中濃度(>10ng)に達し、その後も維持され、その後は血漿中濃度の上昇（蓄積性）は認められなかった。</p> <p>【次ステップへの移行（試験継続）を可と判断した根拠】 治験薬との因果関係が否定できない死亡例や重篤な有害事象はなく、忍容性は良好であった。血漿中薬物濃度の推移及び□□□の改善率からも次ステップへの移行は可能と判断した。</p>
	<p>【実施基準】 <input type="checkbox"/>GCP/<input type="checkbox"/>倫理指針/<input type="checkbox"/>その他 【開発相】 【試験デザイン】 【試験時期】 年 月～ 年 月 【症例数】 例 【実施国】 <input type="checkbox"/> 国際共同試験/<input type="checkbox"/> 国内試験 【施設数】 【用法・用量】</p> <p>【試験目的】</p> <p>【主な選択基準】</p> <p>【主な除外基準】</p> <p>【症例数の設定根拠】</p> <p>【エンドポイント】 主要評価項目： 副次評価項目： 【統計手法】</p> <p>【試験結果要約】</p> <p>1. 安全性の結果</p> <p>*発生したAEのうち、PMDAからの指摘・指導等があった場合はその内容と対応を記載に含めてください</p> <p>2. 有効性の結果</p> <p>【次ステップへの移行（試験継続）を可と判断した根拠】</p>

2. 実施予定の試験計画 *別紙2で記載する非臨床試験をすべて記載ください

1) 非臨床試験計画の概要

試験番号	試験名	結果要約
A-123	ラットにおける経口投与光毒性試験	<p>【実施基準】 <input checked="" type="checkbox"/> GLP / <input type="checkbox"/> 信頼性基準 / <input type="checkbox"/> その他 【動物種等】 ラット 【被験物質】 XXXXX 【投与経路】 経口 【被験物質の用量】 ○mg/kg 【試験時期】 2019年 6月～2019年 8月 【試験計画要約】 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 【想定する試験結果】 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 【結果の研究開発の継続判断への利用】 <input checked="" type="checkbox"/> 利用する (以下に判断基準を記載) <input type="checkbox"/> 利用しない 判断基準： 皮膚反応評価においてアルビノ部分及び有色部分ともに光毒性の所見が認められないこと</p>
A-223	マウスを用いた薬物動態及び胎盤通過性試験	<p>【実施基準】 <input type="checkbox"/> GLP / <input checked="" type="checkbox"/> 信頼性基準 / <input type="checkbox"/> その他 【動物種等】 マウス 【被験物質】 XXXX 【投与経路】 経口 【被験物質の用量】 ○mg/kg 【試験時期】 2019年 6月～2019年 8月 【試験計画要約】 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 【想定する試験結果】 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 【結果の研究開発の継続判断への利用】 <input type="checkbox"/> 利用する (以下に判断基準を記載) <input checked="" type="checkbox"/> 利用しない 判断基準：</p>
		<p>【実施基準】 <input type="checkbox"/> GLP / <input type="checkbox"/> 信頼性基準 / <input type="checkbox"/> その他 【動物種等】 【被験物質】 【投与経路】 【被験物質の用量】 【試験時期】 年 月～ 年 月 【試験計画要約】 【想定する試験結果】 【結果の研究開発の継続判断への利用】 <input type="checkbox"/> 利用する (以下に判断基準を記載) <input type="checkbox"/> 利用しない 判断基準：</p>

