

3.4 用量漸増及び中止基準

3.4.1 用量漸増の基準

治験責任医師は、各コホートの全被験者における治験薬投与後 24 時間目までの安全性及び忍容性データを検討し、次コホートへの移行の可否を決定する。用量漸増や、漸増の中止の決定の最終責任者は治験責任医師とするがあらかじめ定めた用量漸増の中止基準に該当しない予期せぬ有害事象が生じた場合や判断がつかない場合などは、あらかじめ設定した効果安全性評価委員会の審議を経て最終決定を行う。詳細な手順は別途「用量漸増及び中止の基準に関する手順書」にて定める。

3.4.2 用量漸増の中止基準

下記のいずれかの条件に該当した場合は、計画している次コホートへの移行は行わない。

- (1) コホートあたり、1 名以上の被験者に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が生じた場合
- (2) コホートあたり、2 名以上の被験者に治験薬との因果関係が否定できない高度な有害事象が生じた場合
- (3) コホートあたり 3 名以上の被験者に中等度の有害事象が生じた場合

上記中止基準のいずれの項目にも該当しなかった場合は、原則として次用量を予定通り漸増して投与する。

なお、上記の基準は最小限の基準であり、上記の基準に該当しない場合であっても、治験責任医師の判断に基づき、次コホートへの移行を中断することがある。

4 被験者の選択

4.1 対象

健康成人男性

4.2 選択基準

選択基準

- (1) 本治験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、被験者本人から文書による同意が得られた者
- (2) 同意取得時に年齢が20歳以上、45歳以下の健康な日本人成人男性
- (3) スクリーニング検査時及び治験薬投与前日検査でBMI (kg/m²) が18.5以上、25.0未満の範囲にある者

$$\text{BMI} = \text{体重} [\text{kg}] / (\text{身長} [\text{m}])^2$$

- (4) 1年以上喫煙していない者で治験薬投与前日から事後検診まで禁煙できる者
- (5) 入院24時間前から事後検診終了までアルコールの摂取を禁止できる者
- (6) 少なくとも治験薬投与前日から事後検診終了後28日まで性行為を控えること、あるいは殺精子剤入りのコンドームを使用することに合意する者

【選択基準の設定根拠】

- (1) はGCPに則り設定した。
- (2) は被験者の背景を揃えるために設定した。
- (3) は日本肥満学会が定めた肥満度の判定基準において「普通体重」とされる範囲を設定した。
- (4)、(5) は治験薬の安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- (6) は被験者に対する安全性及び性的パートナーに対する安全性を配慮して設定した。

4.3 除外基準

- (1) 肝、腎、消化器、呼吸器、心筋及び血液機能等に障害があるか、またはそれらの既往歴が治験参加に支障があると治験責任（分担）医師が判断した者
- (2) 薬物依存症の既往を有する者
- (3) 静脈内投与が困難と思われる者（迷走神経反射の既往等）
- (4) 临床上重要な薬物アレルギー症状/ワクチンアレルギー（アナフィラキシーショック、重症の食物アレルギー、蕁麻疹、再発性皮膚炎、薬物過敏症、タンパク製剤アレルギー

- 一、治験薬中に含まれる添加物に対する過敏症、血管性浮腫等、花粉症)の既往を有する者
- (5) スクリーニング検査時の肝機能検査で臨床的に重要な異常 (ALT、AST、総ビリルビンの施設基準値上限の 1.5 倍以上) が認められた者 (ただし、スクリーニング検査時の肝機能検査においては再検査の実施を 1 回に限り可能とする)
 - (6) スクリーニング検査で HIV 抗原・抗体、HBs 抗原、HCV 抗体及び梅毒血清反応が陽性の者
 - (7) スクリーニング検査時の血液検査にて貧血と診断される者
 - (8) スクリーニング検査時及び治験薬投与前日検査における 12 誘導心電図で QTc 値が 450 msec を超える、あるいは QRS 間隔が 120 msec を超える者
 - (9) スクリーニング検査時及び治験薬投与前の検査の血圧が 5 分間の安静後も 140/90 mmHg のいずれかを超える者もしくは 100/50 mmHg のいずれかより下回る者、心拍数が 50-100 の範囲を超える者
 - (10) 治験薬投与前 4 ヶ月以内に新有効成分含有医薬品の治験または 3 ヶ月以内にその他の治験に参加し、治験薬 (プラセボを含む) の投与を受けた者
 - (11) 治験薬投与前 14 日以内に何らかの医療用医薬品を使用した者、または治験薬投与前 7 日以内に一般用医薬品 (OTC) を使用した者
 - (12) 治験薬投与前 12 週間以内に 400 mL 以上の採血 (献血等)、4 週間以内に 200 mL 以上の採血 (献血等) または本治験での予定採血量を合わせて年間採血量が 1200 mL を超える者
 - (13) 治験責任医師等の医学的判断に基づき、本治験の組み入れに不適格と判断された者

【除外基準の設定根拠】

- (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9) は被験者の安全性確保、並びに安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるために設定した。
- (10) は被験者の安全性確保のために、臨床試験受託事業協会の定めた臨床試験の参加を控えるべき期間を参考に設定した。
- (11) は被験者の安全性確保、並びに安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるために設定した。
- (12) は被験者の安全性確保のために、日本赤十字社が定めた献血基準を参考に設定した。
- (13) は上記以外に科学的・倫理的側面等から、治験責任医師等が本治験の対象として不適当と判断する場合を想定して設定した。

4.4 被験者の中止基準

被験者はいかなる理由であれいつでも本治験の参加を自由に取りやめることができる。

また、以下の理由により、治験責任医師等の判断で治験を中止する場合がある：

- 有害事象
- 採血困難
- 治験実施計画書からの逸脱（詳細は別途合意書にて定める）
- 事後検診時の非来院
- 治験責任医師によって、臨床的に重要な異常があると見なされた者
- 同意撤回
- 被験者が選択基準に合致しないまたは除外基準に抵触することが治験開始後に判明した場合
- 被験者に併用禁止薬の投与が必要となった場合
- その他治験責任医師が治験薬の投与を不相当と判断した場合

万一、被験者が治験を中止した場合には、可能な限り最終投与の24時間後および最終投与から7日後の事後検診時の評価を実施する。治験責任医師等は被験者に対して中止理由を説明し、中止理由が複数存在する場合には、治験責任医師等は主要な理由を明確にしなければならない。

被験者が規定の来院日に来院しなかった場合、治験責任医師等は被験者との連絡を取るよう努める。

中止した被験者の本治験への再エントリーは不可とする。

なお、各脱落者については下記のように定義する。

検査不適格例：事前の検査で不適格であると判明した症例

投与前中止例：適格と認められた予備被験者であり治験薬投与に至らなかった症例

投与後中止例：適格と認められ治験薬投与に至ったが中止となった症例

4.5 制限事項

4.5.1 入院

被験者及び予備被験者は、治験薬投与前日に来所し、退院するまで、治験責任医師等の管理下におかれる。被験者は、単回投与群では治験薬投与後 24 時間、反復投与群は 4 日目の投与終了後 24 時間後の各種検査終了後の健康状態に特別な異常等が認められないと治験責任医師等により判断された場合に退院する。ただし、治験責任医師等が必要と判断した場合は、入院期間の延長及び追跡調査を行う。

また治験薬投与に至らなかった予備被験者は、随時退院する。

4.5.2 飲食物及び嗜好品等の制限

- (1) 以下の材料を含む食物及び飲料の摂取を禁止する。
アルコール：入院 24 時間前から事後検診終了まで
- (2) 臨床検査前 10 時間は食物の摂取は禁止とする。ただし投与 8 時間後の臨床検査に関しては、食物を摂取しても問題ない。
- (3) 治験薬投与前日の夕食後から治験薬投与後 1 時間までは絶食とする。
- (4) 入院期間中は献立に指定されたもの（実施医療機関から提供するもの）以外の食物の摂取は禁止とする。
- (5) スクリーニング検査時から事後検診終了後まで禁煙とする。

4.5.3 行動の制限

- (1) 被験者は、スクリーニング検査の 4 日前から事後検診終了後まで、激しい運動または重労働（1 日 1 時間以上）を避ける。
- (2) 入院期間中は外出を禁止する。

4.5.4 避妊法

被験者は治験薬投与日から以下に示す避妊を開始し、事後検診終了後 28 日まで継続することが求められる。

- (1) 性行為を控える。
- (2) 殺精子剤入りのコンドームを使用する。

4.5.5 他剤使用の制限

4.3 除外基準にて規定した通り、治験期間中の治験薬以外の医薬品の使用を禁止する。また同様に、治験薬投与 14 日前から事後検診終了後まで、医療用医薬品の使用、治験薬投与 7 日前から事後検診終了まで OTC の使用を禁止する。

ただし、本治験中に発現した有害事象で、処置が必要と治験責任医師等が判断した場合はこの限りではない。なお、他剤を使用した場合は治験実施計画書からの逸脱とする。

5 治験薬

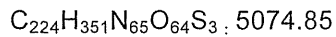
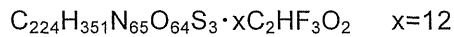
5.1 治験薬の説明

(1) 有効成分の説明

薬剤コード名：KOI2

一般名：JAN,INN とともに未定

化学式と分子量：



化学構造：

44 個のアミノ酸残基からなるポリペプチド

アミノ酸組成

Ala_2 Asp_2 Asn_1 Arg_2 Cys_1 Gln_1 Glu_3 Gly_3 His_2

Lys_9 Met_2 Phe_4 Pro_3 Ser_5 Thr_1 Tyr_1 Val_2

(2) 治験薬の説明

治験薬を表 5-1 に示す。

表 5-1 治験薬

治験薬	被験薬	対照薬
名称	KOI2	プラセボ
製造場所	大阪大学医学部附属病院 薬剤部治験薬製造施設	株式会社大塚製薬工場
成分・組成	1 mL 中に KOI2 を 30 mg 含有する	日本薬局方 注射用水 大塚蒸留水
剤形	注射剤	注射剤
外観・色調	無色透明	無色透明
包装	1 mL 中に KOI2 を 30 mg 含有し、1 バイアルあたり 5 mL 含まれる 10 バイアル/箱	注射用蒸留水 20mL 50 管
保存条件	-50~-20°C	室温

<p>治験薬の表示</p>	<p>治験薬の表示用ラベルには、治験用である旨、治験薬名、貯法、製造年月、製造番号、自ら治験を実施する者の氏名、所属、住所を記載する。</p>	<p>治験薬としての表示はしない。</p>
---------------	---	-----------------------

5.2 治験薬の取り扱い

5.2.1 治験薬の交付

治験薬は治験届提出日以降に、自ら治験を実施する者が実施医療機関の治験薬管理者に交付書とともに交付し、受領書を入手する。

5.2.2 治験薬の保管

実施医療機関の治験薬管理者は、自ら治験を実施する者が作成した「治験薬管理手順書」に基づき、治験薬を適切に保管・管理するとともに、治験薬の使用状況を把握するため「治験薬管理表」を作成し、受払い状況を記録する。

5.2.3 治験薬の返却

実施医療機関の治験薬管理者は、「治験薬管理手順書」に基づき、治験薬を回収する旨の連絡を受けたときに、速やかに未使用の治験薬及び使用済みの被包等を自ら治験を実施する者に返却する。

5.2.4 治験薬の調製及び廃棄

治験薬の調製は、被験者の体重に応じて必要量を秤取し、全量が 100 mL になるように大塚生理食塩液にて希釈して用時調製する。詳細は別途作成する「治験薬調製及び廃棄に関する手順書」に従って希釈し調製する。同様に使用済みの治験薬容器や残薬の廃棄についても「治験薬調製及び廃棄に関する手順書」に従い廃棄を行う。

5.3 被験者の登録

割付けはコホートごとに実施する。各コホートの治験薬投与当日 (Day 1) までに行うものとする。割付けは以下の手順で行う。

- (1) 治験責任医師等は、各コホートの治験薬投与当日 (Day 1) までの臨床症状、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査及び選択・除外基準の確認等により本治験の対象として妥当と判断された参加予定の被験者と予備被験者について、被験者識別コードを「6.1.1 スクリーニング」で規定するスクリーニング名簿に記載する。ただし、番号は連続した番号とする。

- (2) 治験薬割付責任者は、本治験の対象として妥当と判断された被験者に対し割り付け表に従って、被験者コードの若い順に、薬剤コードの若い順を割り当てる。

割り付け表は各コホートごとに5コホート分を作成するが、1コホートを除き各コホートはいずれも4名ずつ2回に分けた投与を行うため。前後半の各4名にプラセボが1名入るよう割り付けるものとする。尚、1コホートについては、第1例目は必ずKOI2の0.15 mg/kg投与とし、ついで1例目の安全性確認が終了後に前半3名と後半4名にプラセボが1名入るよう割り付けるものとする。

なお、治験薬投与前までの臨床症状、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査及び選択・除外基準の確認の結果から、治験責任医師等が参加予定の被験者と予備被験者との入れ替えが必要と判断した場合には、予備被験者に入れ替える。

6 治験の実施手順

6.1 観察・検査項目

6.1.1 スクリーニング

治験責任医師等は、予備被験者を含めた治験参加予定被験者を対象に「説明文書」を用いて本治験薬の概要及び本治験の目的・方法等について十分な説明を行い、文書で同意を取得した被験者をスクリーニング対象者とする。

治験責任医師等は、同意を取得した被験者に対してスクリーニング番号を付与後、治験スケジュールに従って観察・検査を実施し、その結果を基に被験者としての適否判定を行う。また、治験責任医師等はスクリーニング名簿を作成し、適格であった場合はその旨を記載する。不適格と判断された場合は、被験者に対してその旨を説明するとともに、不適格と判断した理由をスクリーニング名簿に記載する。記載方法は自由記入とする。

治験薬投与前 28 日以内に以下に示すスクリーニング検査を実施する：

- 同意取得
- 身体計測（身長・体重）（7.1.2 項参照）
- 被験者背景（人種、性別、生年月日、既往歴・合併症、治験参加歴、採血・献血歴、喫煙歴、飲酒歴）
- 診察（自覚症状/他覚所見）（7.1.1 項参照）
- バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）（7.1.3 項参照）
- 12 誘導心電図（7.1.4 項参照）
- 臨床検査（血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査、血清免疫学的検査）（7.1.5 項参照）
- 選択/除外基準確認(4.2 項/4.3 項参照)
- 併用薬剤の調査（4.5.5 項参照）

なおスクリーニング検査時の採血および採尿は、スクリーニング検査実施当日中であれば良い（ただし、10 時間以上の絶食は行う事）。

6.1.2 治験薬投与前日（来所）：Day 0

治験責任医師等は、スクリーニング検査で適格と判定された被験者及び予備被験者を来所させる。

6.1.3 治験薬投与日：Day 1

- (1) 単回投与

- 身体計測 (体重) (7.1.2 項参照)
- 選択/除外基準確認(4.2 項/4.3 項参照)
- 使用薬剤の調査 (4.5.5 項参照)
- 無作為化 (治験薬割付け手順書参照)
- 治験薬投与
- 診察 (自覚症状/他覚所見) (7.1.1 項参照) : 治験薬投与前、治験薬投与後 31 分、1、2、4、及び 8 時間
- バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数、呼吸数) (7.1.3 項参照) : 治験薬投与前、治験薬投与後 31 分、1、4、及び 8 時間
- 12 誘導心電図 (7.1.4 項参照) : 治験薬投与前及び投与 4 時間後
- 臨床検査 (血液学的検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間
- 臨床検査 (血清生化学的検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間
- 血中ヒスタミン濃度の測定 (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前、治験薬投与後 31 分後、1 時間及び 2 時間
- 臨床検査 (尿検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前
- 血圧の連続モニター : 投与開始前から投与開始後 1 時間までの間 (2 分 30 秒間隔)
- 心電図モニター : 投与開始前から投与開始後 1 時間までの間
- 有害事象の調査 (7.1 項、8 項参照)
- 研究目的採血 : 治験薬投与前及び投与後 8 時間

(2) 反復投与

- 身体計測 (体重) (7.1.2 項参照)
- 選択/除外基準確認(4.2 項/4.3 項参照)
- 使用薬剤の調査 (4.5.5 項参照)
- 無作為化 (治験薬割付け手順書参照)
- 治験薬投与
- 診察 (自覚症状/他覚所見) (7.1.1 項参照) : 治験薬投与前、治験薬投与後 31 分、1 及び 8 時間
- バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数、呼吸数) (7.1.3 項参照) : 治験薬投与前、治

験薬投与後 31 分、1 及び 8 時間

- 臨床検査 (血液学的検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間
- 臨床検査 (血清生化学的検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間
- 血中ヒスタミン濃度の測定 (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 31 分
- 臨床検査 (尿検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前
- 血圧の連続モニター : 投与開始前から投与開始後 1 時間までの間 (2 分 30 秒間隔)
- 心電図モニター : 投与開始前から投与開始後 1 時間までの間
- 有害事象の調査 (7.1 項、8 項参照)
- 研究目的採血 : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間

6.1.4 治験薬投与 2 日目 : Day 2

(1) 単回投与

- 身体計測 (体重)
- 診察 (自覚症状/他覚所見) (7.1.1 項参照)
- バイタルサイン (体温・血圧・脈拍数・呼吸数) (7.1.3 項参照)
- 臨床検査 (血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査) (7.1.5 項参照)
- 使用薬剤の調査 (4.5.5 項参照)
- 有害事象の調査 (7.1 項、8 項参照)
- 研究目的採血

(2) 反復投与

- 身体計測 (体重)
- 選択/除外基準確認(4.2項/4.3項参照)
- 治験薬投与
- 診察 (自覚症状/他覚所見) (7.1.1 項参照) : 治験薬投与前、治験薬投与後 31 分、1、2、4 及び 8 時間
- バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数、呼吸数) (7.1.3 項参照) : 治験薬投与前、治験薬投与後 31 分、1、4 及び 8 時間
- 臨床検査 (血液学的検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間

- 臨床検査 (血清生化学的検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間
- 血中ヒスタミン濃度の測定 (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 31 分
- 臨床検査 (尿検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前
- 血圧の連続モニター : 投与前開始前から投与前開始後 1 時間までの間 (2 分 30 秒間隔)
- 心電図モニター : 投与前開始前から投与前開始後 1 時間までの間使用薬剤の調査 (4.5.5 項参照)
- 有害事象の調査 (7.1 項、8 項参照)
- 研究目的採血 : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間

6.1.5 治験薬投与 3 日目 : Day 3 (反復投与のみ)

- 身体計測 (体重)
- 選択/除外基準確認(4.2 項/4.3 項参照)
- 治験薬投与
- 診察 (自覚症状/他覚所見) (7.1.1 項参照) : 治験薬投与前、治験薬投与後 31 分、1、2、4 及び 8 時間
- バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数、呼吸数) (7.1.3 項参照) : 治験薬投与前、治験薬投与後 31 分、1、4 及び 8 時間
- 臨床検査 (血液学的検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間
- 臨床検査 (血清生化学的検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間
- 血中ヒスタミン濃度の測定 (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前及び治験薬投与後 31 分
- 臨床検査 (尿検査) (7.1.5 項参照) : 治験薬投与前
- 血圧の連続モニター : 投与前開始前から投与前開始後 1 時間までの間 (2 分 30 秒間隔)
- 心電図モニター : 投与前開始前から投与前開始後 1 時間までの間
- 使用薬剤の調査 (4.5.5 項参照)
- 有害事象の調査 (7.1 項、8 項参照)
- 研究目的採血 : 治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間

6.1.6 治験薬投与 4 日目：Day 4（反復投与のみ）

- 身体計測（体重）
- 選択/除外基準確認(4.2項/4.3項参照)
- 治験薬投与
- 診察（自覚症状/他覚所見）（7.1.1 項参照）：治験薬投与前、治験薬投与後 31 分、1、2、4 及び 8 時間
- バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）（7.1.3 項参照）：治験薬投与前、治験薬投与後 31 分、1、4 及び 8 時間
- 臨床検査（血液学的検査）（7.1.5 項参照）：治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間
- 臨床検査（血清生化学的検査）（7.1.5 項参照）：治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間
- 血中ヒスタミン濃度の測定（7.1.5 項参照）：治験薬投与前及び治験薬投与後 31 分
- 臨床検査（尿検査）（7.1.5 項参照）：治験薬投与前
- 血圧の連続モニター：投与開始前から投与開始後 1 時間までの間（2 分 30 秒間隔）
- 心電図モニター：投与開始前から投与開始後 1 時間までの間
- 使用薬剤の調査（4.5.5 項参照）
- 有害事象の調査（7.1 項、8 項参照）
- 研究目的採血：治験薬投与前及び治験薬投与後 8 時間

6.1.7 治験薬投与 5 日目：Day 5（反復投与のみ）

- 身体計測（体重）
- 診察（自覚症状/他覚所見）（7.1.1 項参照）
- バイタルサイン（体温・血圧・脈拍数・呼吸数）（7.1.3 項参照）
- 臨床検査（血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査）（7.1.5 項参照）
- 使用薬剤の調査（4.5.5 項参照）
- 有害事象の調査（7.1 項、8 項参照）
- 研究目的採血：前回治験薬投与から 24 時間後

6.1.8 事後検診 (単回投与群は治験薬投与後 7 日目 ± 1 日)

(4 日間連続反復投与群は 4 日目の治験薬投与後 7 日目 ± 1 日)

- 身体計測 (身長・体重)
- 診察 (自覚症状/他覚所見) (7.1.1 項参照)
- バイタルサイン (体温・血圧・脈拍数・呼吸数) (7.1.3 項参照)
- 12 誘導心電図 (7.1.4 項参照) 4 日間反復投与群のみ実施
- 併用薬剤の調査 (4.5.5 項参照)
- 有害事象の調査 (7.1 項、8 項参照)

6.2 採血量

本治験の検査項目、1 回の採血量、採血回数及び総採血量は下表 6-1 のとおりである。

表 6-1 検査項目と採血量

単回投与群

検査項目	KOI2 またはプラセボ投与群		
	1 回量	回数	総量
血液学的検査	4 mL	5	20 mL
血清生化学的検査	6 mL	5	30 mL
血清免疫学的検査	6 mL	1	6 mL
血中ヒスタミン濃度の測定	2 ml	4	8 ml
研究目的採血	5 mL	3	15 mL
合計：採血回数は 7 回			79 mL

反復投与群

検査項目	KOI2 またはプラセボ投与群		
	1 回量	回数	総量
血液学的検査	4 mL	10	40 mL
血清生化学的検査	6 mL	10	60 mL
血清免疫学的検査	6 mL	1	6 mL
血中ヒスタミン濃度の測定	2 ml	8	16 ml
研究目的採血	5 mL	9	45 mL
合計：採血回数は 14 回			167 mL

6.3 検査・採血時間の許容範囲

スケジュールに規定した検査・観察等の時期に関する許容範囲は以下のとおりである。測定時刻が以下の許容範囲から外れた場合は治験実施計画書からの逸脱とする。

【研究目的採血】

検体採取時期	許容範囲
治験薬投与前	$\leq - 60$ 分
治験薬投与後	$\leq \pm 30$ 分

【尿検査】

実施時期	許容範囲
治験薬投与前	$\leq - 60$ 分
治験薬投与後	$\leq \pm 60$ 分

【バイタルサイン】

実施時期	許容範囲
治験薬投与前	$\leq - 60$ 分
治験薬投与 31 分後	$\leq \pm 10$ 分
治験薬投与 1 時間後	$\leq \pm 10$ 分
その他の治験薬投与後測定	$\leq \pm 30$ 分

【12 誘導心電図】

実施時期	許容範囲
治験薬投与前	$\leq - 60$ 分
治験薬投与 31 分後	$\leq \pm 15$ 分

7 評価

7.1 安全性評価

安全性及び忍容性の評価は、有害事象、診察、身体計測（身長、体重）、12誘導心電図、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）、臨床検査（血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査）に基づき判定する。これらの検査については、治験スケジュールに示した測定ポイントで実施する。临床上必要と判断した場合は、治験責任医師等の判断で追加の安全性確認を実施することがある。

KOI2の安全性評価は、各コホートのデータの検討後、次コホートの移行前に治験責任医師により行われる。あらかじめ定めた用量漸増の中止基準に該当しない予期せぬ有害事象が生じた場合や判断がつかない場合などは、治験責任医師が設置した効果安全性評価委員会によって評価を行い最終決定を行う。

各コホートから次のコホートへ移行する際は、3.4用量漸増及び中止基準に規定した基準を以って判断する。

7.1.1 診察

診察は、被験者の自覚症状及び治験責任医師による診察（問診、視診、聴診、打診、触診）で確認する。治験責任医師等は、治験薬投与後に自覚症状または他覚所見が認められた場合や治験薬投与前に比べ悪化している場合は有害事象として取り扱う。

7.1.2 身体計測

身体計測は、身長及び体重で確認する。治験責任医師等が異常と判断した場合は異常変動ありとし、有害事象として取り扱う。

7.1.3 バイタルサイン

バイタルサインは、安静後の座位血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数、呼吸数並びに腋下体温を測定する。脈拍数、呼吸数及び腋下体温は、座位で測定する。腋下体温は、（通常はデジタル）体温計を使って、摂氏度（℃）で表示する。脈拍数は、自動測定器または橈骨動脈波の計測により15秒以上測定し、実測値を1分間あたりに換算する。

血圧測定は、オシロメトリック法を用いた自動血圧計を使って、治験期間を通じて常に同じ腕で測定する。可能な限り、採血及び血圧測定を同じ腕では行わないようにする。血圧に臨床的に重要な変化が見られた場合は直ちに再測定し、変化を確認する。治験責任医師等が異常と判断した場合は異常変動ありとし、有害事象として取り扱う。

7.1.4 12 誘導心電図

12 誘導心電図は、25 mm/s 間隔で記録し、ミリ秒単位で収集する。測定は、少なくとも 5 分以上安静にさせた後に実施する。治験責任医師等は、速やかに測定結果を確認し、臨床的に重要な所見があれば記録する。治験責任医師等が異常と判断した場合は異常変動ありとし、有害事象として取り扱う。治験責任医師等は、測定結果の医学的解釈の報告に責任を負う。

7.1.5 臨床検査

本治験で測定する臨床検査項目を以下に示す。

表 7-1 臨床検査項目

血液学的検査	血清生化学的検査	尿検査	その他
末梢血球検査	AST	タンパク質	血清免疫学的検査*
赤血球	ALT	潜血	-HIV 抗原・抗体
白血球	ALP	尿色	-HBs 抗原
ヘマトクリット	CK	pH	-HCV 抗体
ヘモグロビン	LDH	グルコース	-梅毒血清反応
血小板数	総ビリルビン		血中ヒスタミン濃度
平均赤血球容積	総タンパク質		
平均赤血球ヘモグロビン量	アルブミン		
平均赤血球ヘモグロビン濃度	グロブリン		
網状赤血球	A/G 比		
好中球 (%)	総コレステロール		
好酸球 (%)	トリグリセリド		
単球 (%)	ブドウ糖		
好塩基球 (%)	尿素窒素		
リンパ球 (%)	クレアチニン		
	無機リン		
	カルシウム		
	ナトリウム		
	カリウム		
	クロール		
	間接ビリルビン (総ビリルビン、 直接ビリルビンよ り算出)		

* スクリーニングのみ

治験責任医師等は、日本化学療法学会の判定基準等^{3), 4)}を参考に変動の有無を判定する。すなわち、各期投与後に逸脱値が認められた項目について、それぞれ投与前値と比較して下記基準により変動の有無を判定する。

- 血清生化学的検査すべて
基準値→逸脱値：基準値上限の120%以上
逸脱値→逸脱値：前値の200%以上
- 血液学的検査すべて
基準値→逸脱値：前値の20%以上の変化
逸脱値→逸脱値：前値の200%以上
- 尿検査（糖、潜血、タンパク、その他）
2段階以上の変化
- 尿検査（pH）
治験責任医師等の判断に従う

上記基準に該当しない場合においても、治験責任医師等の判断により変動の有無を判定する。

変動「有」と判定した場合、その変動が異常変動であるかを以下の3段階で判定し、判定結果が「異常変動」の場合を有害事象として取り扱う。

- (1) 生理的変動または被験者固有の変動範囲内
- (2) 異常変動
- (3) その他

8 有害事象の報告

治験実施中に観察された、または被験者から報告されたすべての有害事象は、治験薬投与群または治験薬との因果関係の有無にかかわらず、以下の手順で報告する。

治験責任医師等は全ての有害事象について、その転を確認するために必要な情報、及び当該事象が重篤な有害事象の基準に該当するか否かを判定するために十分な情報を入手しなければならない。さらに、治験責任医師等は全ての有害事象について、その因果関係を判定するために十分な情報を入手し、因果関係を判定する。

8.1 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない、または、意図しない自覚症状あるいは他覚所見の発現や徴候（臨床的に問題あるものまたは異常所見、異常変動）のことであり、本治験薬との因果関係の有無は問わない。また治験薬投与前から発現していたものは有害事象とは取り扱わない。

8.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象は以下に該当する有害事象とする。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常を来すもの
- (6) その他重大な医学的事象

8.3 有害事象の報告及び報告期間

本治験の有害事象の報告期間は、治験薬投与から事後検診までとし、発現した有害事象に対しては8.4 有害事象の処置に従い、追跡調査を行うこととする。

重篤な有害事象が発生した場合、治験責任医師等は、速やかに対応して被験者の安全を確保するとともに、治験薬との因果関係の有無にかかわらず当該事象の発生を知り得た場合は直ちに病院長に報告する。

8.4 有害事象の処置

治験の実施中、治験責任医師等は被験者の安全に対し十分な監視体制をとり、自覚症状と併せて試験の進行の是非を確認する。有害事象が発現した場合、治験責任医師等は被験者に適切な処置を行い、改善あるいは安定するまで可能な限り観察を継続する。臨床検査値につい