

# プロトコール

The Protocol Document

## 定義

プロトコールは人を対象とした医学的研究のための科学的計画的文書のことで、研究の背景、目的、研究デザイン、患者層、治療方法、評価基準、統計学的側面、データ収集法を含みます。

## プロトコールをまとめることによってどのような利点がありますか？

内部において臨床試験に携わるもの達意思を統一し、間違いのないものにするだけでなく、外部のコメントを求めたり、類似の臨床研究を行なうものにとっても役立ちます。個人的気まぐれを許さず、きちんと統一された方法で行なうことがよりよい臨床研究を行なう上でキーとなります。

この章ではエイズ・トライアル・プロトコールを例にとって説明していきたいと思いません。

## タイトルページ

AIDS Clinical Trials Group Protocol ACTG155, Version 5.0(March 20, 1992): A randomized, double blind comparative study of ddC alone or ddC/ZDV combination versus ZDV alone in patients with HIV infection who have received prior ZDV therapy

といった形で大切な情報を凝縮します。そしてグラントサポート、研究責任者、副責任者、Committee chairman, 共同研究者等を記入します。ちなみにこのプロトコールでは

Sponsored by:XXXX  
IND # XXXX

Pharmaceutical Support Provided by:  
XXXX  
XXXX

Protocol Co-Chairs:  
The Primary Infection Committee of the ACTG: XXXX  
NIAID Medical Officer: XXXX  
Protocol Specialist: XXXX

Version 5.0  
Final  
March 20,1992

です。表紙にドラフトの段階なのか最終なのか書くべきです。何故なら、ドラフトと最終プロトコルを間違ってしまうことがありますからです。

2 3 ページには共同研究者の役割(タイトルのみ)、職場の住所と電話番号が記載されていました。

Protocol Co-Chair  
NIAID Medical Officer  
Virologist  
ACTG Biostatisticians  
NIAID Protocol Specialist  
Data Management  
Patient Field Representative  
Pharmaceutical Company Representative  
PRAB Coordinator

## 目次

そして目次です。これをみると全体的な流れがつかめます。  
SCHEMA:研究デザインの基本構造を示します。

### ABSTRACT

- 1.0 Background and Rationale : この研究を始めるに至った経緯を書きます。
  - 1.1 Background
  - 1.2 Preclinical
  - 1.3 Clinical
  - 1.4 Rationale
- 2.0 Study Objectives : endpoints に基いた目的を示します。
- 3.0 Study Design : アームの数、phase III, double-blind study, follow-up period
- 4.0 Patient Selection: 当然試験参加時に確認しうる内容でなくてはなりません。参加制限には効果、安全性、評価などの点で根拠がなくてはなりません。
  - 4.1 Inclusion Criteria
  - 4.2 Exclusion Criteria
- 5.0 Number/Source/Management of Patients :
  - 5.1 Number of patients
  - 5.2 Source of patients
  - 5.3 Management of patients
- 6.0 Study Medication
  - 6.1 Drug Source, Supply, and Disposition
  - 6.2 Dosing Regimen
  - 6.3 Concurrent Medication
- 7.0 Clinical and laboratory evaluations
  - 7.1 Baseline evaluation
  - 7.2 Follow up evaluation
- 8.0 Dose modifications / toxicity management
- 9.0 Criteria for treatment discontinuation : endpoint ではありません。
- 10.0 Evaluation of response : endpoints の定義をします。

- 10.1 Primary efficacy parameter
- 10.2 Secondary efficacy parameter
- 11.0 Statistical considerations and analytical plan
  - 11.1 General design issues
  - 11.2 Sample size accrual
  - 11.3 Monitoring and analysis
  - 11.4 Stratification
  - 11.5 Revised statistical Considerations
- 12.0 Data collection and monitoring : case report form (CRF)を用いた登録法、薬  
 剤副作用報告法(Adverse Drug Reactions: ADR)、event 報告法(Adverse Event  
 Reaction: AER)を示します。
  - 12.1 Data collection
  - 12.2 Study monitoring
  - 12.3 Reporting of adverse experiences
- 13.0 Human subjects
  - 13.1 Informed consent
  - 13.2 Institutional review board approval
  - 13.3 Patient confidentiality

同意書には実験的要素（検体保存、割り付け）も含めて研究が含有する目的、  
 期間、方法を説明してはなりません。Risk/benefit を示し、何の利益  
 の得られないかもしれない点も述べなくてはなりません。その他の選択肢を示  
 し、参加しないことは自由であり、治療の途中でも参加を拒否できること、参  
 加者情報に関する秘密厳守についても言及するべきです。
- 14.0 Risks and benefits
- 15.0 Publication of research findings
- 16.0 Biohazard containment
- 17.0 References

## APPENDICES

- I. Schedule of evaluations
- II. Sample informed consent
- III. Table for grading severity of adverse experiences
- IV. Supplemental toxicity grading (peripheral neuropathy and myopathy)
- V. Reporting of adverse experiences
- VI. Karnofsky performance scale
- VII. Regulations for shipping etiologic agents
- VIII. Definition of AIDS
- IX. Clinical staging of the AIDS dementia complex
- X. Neuropathy targeted symptom questionnaire

### プロトコール作成手順

- (1) 最初に concept sheet を作成します。そして参加する可能性のある人々で細部を決めていきます。
- (2) 議論の後、プロトコールは研究責任者と統計学者が最終仕上げをします。
- (3) プロトコールのドラフトができた段階で研究参加者に再度検討してもらいます。

- (4) ドラフトは必要に応じて政府の審査期間、and/or 独立した committee or スポンサーに提出(submission)されます。
- (5) 更にアメリカの場合 FDA と Institute Review Board (IRB)の承認(approval)を得なくてはならず、必要に応じて変更します。
- (6) データ記入用紙、薬剤確保法、患者さん参加の流れを十分デザインして研究は開始されます。

### プロトコール審査のヒント

- (1) 最初から終わりに向かって読まない。
- (2) 懐疑的に読む。
- (3) 最初に研究デザインの基本構造を把握する。  
読む順番としては Schema Primary objectives→ Primary endpoint definition (only) → Statistical consideration (up to sample size section) Patient selection criteria
- (4) 一端停止  
研究がどのような形なのか書いてみる。研究者が何を行なおうとしているか明らかであろうか？研究のタイプは何か？論旨が一貫していて具体的なものに焦点をあてているか？
- (5) 残りを読む。  
Design section → Parameters table (sometimes an appendix) → Background and rationale section  
研究デザインの基本構造が目的に応じて論理的に明確であるか考えなおす。  
最後に consent form を確認する。
- (6) 全てを最初から最後まで読み返す。

### 設計(Schema)

まず研究計画の大筋を決めます。通常は時間を横軸（簡単であれば縦軸）として矢印などで図式化します。そしてこのスキーマをみれば治療自体がすぐ理解できるようにします。下に AIDS Clinical Trials Group Protocol ACTG155, version 5.0 (March 20, 1992)を例として示します。以下原文を示します。

ACTG155  
Version 5.0  
FINAL  
03/20/92

#### SCHEMA

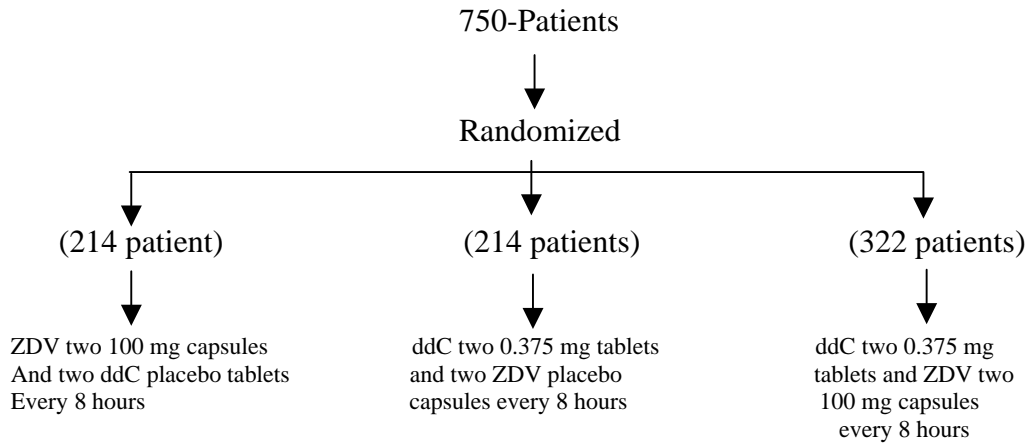
Title: A Randomized, Double Blind, Comparative Study Of Dideoxycytidine (ddC) Alone OR ddC/ZDV Combination Versus Zidovudine (ZDV) Alone In Patients With HIV Infection Who Have Received Prior ZDV Therapy.

Design: Multicenter, randomized, double-blind, phase III study

Population: 750 patients with prior ZDV therapy for  $\geq 24$  weeks who are either asymptomatic with a CD4 count 0 – 200 cells / mm<sup>3</sup> or symptomatic with a CD4 count

0 – 300 cells / mm<sup>3</sup>.

Stratification: Patients will be stratified by HIV disease status (asymptomatic or symptomatic), length of time receiving ZDV (> 1 year of ZDV and =< 1 year of ZDV), and systemic or local PCP prophylaxis.



Patients will be followed for up to two years after the last patient is enrolled unless the study is terminated earlier due to interim study results; mean follow-up is expected to be 28 months with a range of 24 – 32 months. Patients who have reached a clinical AIDS-defining endpoint (after verification by the study chair) will be offered open-label combination ddC and ZDV.

Endpoints: The development of an AIDS-defining opportunistic infection, AIDS-defining malignancy, AIDS-defining wasting syndrome, AID-dementia complex, or death.

Study Co-Chairs: XXXX, M.D., University of XXXX  
XXXX, M.D., University of XXXX

## 2.0 研究目的

2.1 過去 24 週以上ZDV(zidovudine)治療を受け、CD4 数が 300 cells/mm<sup>3</sup> 以下で症状があるか、CD4 数が 200 cells/mm<sup>3</sup> 以下で症状がないかどちらかの患者さんに対して、ZDVのみ、ddCのみ、ZDVとddCの併用療法の安全性評価をする。

2.2 ZDV のみ、ddC のみ、ZDV と ddC の併用療法の効果を評価をする。

2.21 AIDSに関連した日和見感染、AIDS関連悪性腫瘍、AIDS関連消耗性疾患、AIDS 関連痴呆

2.22 生存の延長

2.23 CD4 cell 絶対数の明らかかつ持続的増加をもって免疫回復とする。

2.24 血清 p24\* 減少、血漿中ウイルスタイトターの抑制、最初にウイルス培養が陽性となる日の遅延、薬剤関連ウイルス耐性の誘導あるいは程度をもって抗ウイルス作用とする。(\*現在は RNA を測定)

## 3.0 研究デザイン

本研究は過去 24 週以上ZDV(zidovudine)治療を受けたAIDS患者で、CD4 数が 300 cells/mm<sup>3</sup> 以下で症状があるか、CD4 数が 200 cells/mm<sup>3</sup> 以下で症状がないかどちらかの患者さんに対して、ZDVのみ、ddCのみ、ZDVとddCの併用療法の安全性と効果を比較するためのphase III, randomized, double-blind studyである。臨床的、免疫学的、ウイルス学的パラメーターをモニターする。最後の患者さんが研究に組み込まれてから 2 年間、あるいは研究結果を鑑みた臨時の状態まで治療は継続される。Endpointである臨床的AIDSに達した患者さんに対してblind を解除し(open label)、ddCとZDVの併用療法を申し出る。

### 11.0 統計解析

#### 11.1 一般的デザイン

本研究は過去 24 週以上 ZDV(zidovudine)治療を受けた AIDS 患者で、ZDV のみ、ddC のみ、ZDV と ddC の併用療法の安全性と効果を比較するための phase III, randomized, double-blind study である。主な研究目的は ddC あるいは ddC と ZDV の併用が ZDV のみより優れたあるいは劣った治療効果を検証することである。

患者を、ZDV 投与開始時点の AIDS 症状の有無、ランダム化以前に 12 ヶ月以上治療を受けたかどうかにより施設毎に stratification (層化) する。患者ランダム化の比は ZDV のみ、ddC のみ、ZDV と ddC の併用療法に対してそれぞれ 2:2:3 の比で行なう。この比はパワーをほとんど損ねることなく患者をより多く募るために選ばれた。

新たに発生した、あるいは今まで診断できなかった日和見感染あるいは他の AIDS 関連 event あるいは死亡といった臨床的進展をもって Primary endpoint とする。Secondary endpoint は生存/死亡である。プロトコール 116, 117 は ZDV を 6 ヶ月以上服用したもので年間 6 割は ARC/AIDS に進行しなかった(progression free)。

ACTG114 ( AIDS あるいは進行 ARC に対して 3 ヶ月以内の ZDV 治療を受けているものに対して ddC と ZDV の効果を比較した randomized trial ) 1 の結果が 1991 年に明らかになる予定である。もしも ACTG114 において ddC あるいは ZDV のどちらかの優位性が明らかとなった際には、ACTG155 の劣っているアーム(ddC あるいは ZDV のみ) を中止し、優れている薬剤のみと 2 剤併用の比較は継続する。同様にもしも ACTG155 臨時解析により 1 つのアームが明らかに劣っている場合には、残る 2 つのアームで試験を継続する。中止になったアームに参加していた患者は続行する 2 つの治療の 1 つに振り分けることを考慮する。

#### 11.2 Sample size/参加者募集

1990 年 6 月の ACTU のサーベイでは 10-12 の施設で来る 6 ヶ月間に 20-30 人の参加者を集めることができるという結果であった。このことは毎月 45 人のペースで参加者を募ることができることを意味する。

年間 progression free rate 60%、2-sided  $p=0.05$ , power 80% で 50%の違いを単剤と 2 剤の間で比較する際、Hazard ratio を比較するための Sample size を計算した。合計 540 人の患者を 12 ヶ月かけて集い ( 単剤ではそれぞれ 154 人、2 剤のアームでは 232 人必要 ) 引き続き、14 ヶ月経過を観察すると単剤と 2 剤の間で 79%のパワーを得ることができる。この人数で単剤間で 50%の違いを認める際のパワーは 70%となる。よって 540 人の患者数は研究目的を達成するのに十分であると思われる。患者公募を 1990 年 10 月から開始すれば 1 年で終了するであろう。そして解析は 1992 年 12 月には終了する。もしも患者が 600 人参加したとすると 3 ヶ月早く研究を終了することができる。

#### 11.3 Monitoring and analysis

この研究の効果を第一に臨床症状の進行、第二に生存期間に基いて評価する。生存曲線の比較は log rank test を用いて行い、層化因子や予後因子による解析は Cox によって評価する。Intent-to-treat analysis を用いる。

予定通り参加者を募ることができれば、最初の途中解析は 1991 年 6 月、続いて 1992 年 3 月、1992 年 12 月に行う予定。これらの解析は DSMB により審査される。統計学的有意性は O'Brien-Fleming stopping rule に従って判断される。

#### 11.4 Stratification

患者は HIV の状態 ( 症候性か無症候性か )、ZDV 服用期間 ( 1 年以下か 1 年より多いか )、PCP 予防が全身か局所か、によって層化される。

#### 11.5 Revised statistical Considerations (ACTG 155. Version 5.0)

この研究への患者参加は 1991 年 5 月から 6 月の間、毎月 160 人であった。この傾向は、本研究期間においても継続することが期待される。

先に計算された 750 人 ( 単剤使用と他のアームの比較において 80%のパワーと 2-sided  $p = 0.05$  のレベルにおいて 50%の hazard ratio の差を検出する ) が 1991 年 8 月末までに確保できることが期待される。参加を打ち切ったあとも更に 15 ヶ月間経過観察する。つまり 1992 年 12 月には解析に入れると思われる。

ACTG114 の結果 :

ACTG114 (a randomized trial comparing ddC versus ZDV for patients with AIDS or advanced ARC with less than three months prior ZDV therapy) は 1991 年 12 月 23 日に終了した。以下は主な結果である。

Intent-to-treat analysis of time to death

(2 回目の途中解析)

死亡数と%

	ddc	ZDV	p-value
All patients	59/320 (18.4%)	33/315 (10.5%)	0.007
AIDS	25/95 (26.3%)	12/82 (14.6%)	0.186
Advanced ARC	34/225 (15.1%)	21/233 (9.0%)	0.020
Baseline CD4 <= 100	48/179 (26.8%)	30/173 (17.3%)	0.033
Baseline CD4 > 100	10/139 (7.2%)	3/141 (2.1%)	0.072

p 値は cox regression によって得られた。Cox regression は診断と施設によって層化し行われた。全ての患者に関し、ddC と ZDV の 1 年生存率はそれぞれ 85%、92% であり、AIDS のそれは 78% と 88%、進行 ARC は 88%、94%、CD4 が 100 以下のは 77%、86%、CD4 が 100 より多いときは 95%、99%であった。

日和見感染・悪性新生物

日和見感染あるいは悪性新生物発生までの期間は治療群で差を認めなかった。全ての患者に関し、ddC と ZDV の 1 年間日和見感染・悪性新生物発生をみなかったものはそれぞれ 66%、76%であり、AIDS のそれは 50% と 65%、進行 ARC は 73%、79%、CD4 が 100 以下のは 54%、64%、CD4 が 100 より多いときは 82%、89%であった。

この研究における対象は皆 ZDV を過去に服用したことがない患者ばかりなので、ATCG155 の結果を予測する上で参考になると考え参照した。

## 12.0 Data Collection and Monitoring

### 12.1 Data Collection

12.11 Case Report Form (CRF) はそれぞれの患者に対し供給される。試験参加者の名前を研究簿に載せることがあってはならない。患者はランダム化によって得られた Patient Identification Number (PID) および Study Identification Number (SID) によって認識される。

12.12 記録用紙、コンピュータ・データ・ベース等は Frontier Science より提供される。

### 12.21 Study Monitoring

12.21 ACTG の方針により Pharmaceutical Product Development Inc (PPD) が調査記録がきちんと行われているかどうか、データ・ベースに入力されたデータが正しいかどうか、臨床試験必要事項が全て満たされているかどうかを査察する。

12.22 査察は大きな施設において年に少なくとも 3 回、他の施設は年に少なくとも



も 2 回行われる。

12.23 調査員は PPD によるデータモニター、FDA による書類確認(同意用紙、薬剤説明書、症例報告用紙等)や試験データを確認できる適切な臨床記録の査察に協力しなくてはならない。

### 12.3 副作用報告

12.31 副作用は DAIDS AER 事務所に報告されなくてはならない。詳細は追加事項 4 に書かれている。

12.32 緊急を要する副作用または死亡の連絡は XXXX-XXXX まで連絡する。24 時間対応可能。

## 13.0 Human Subjects

### 13.1 Informed Consent

調査員は患者に試験の目的、性格、予想される期間、試験薬剤の内服、治療による可能性のある利点と欠点について説明する。患者カルテはスポンサーおよびおそらくは FDA の代表によって査読されるかもしれない。この試験を拒否することは自由であり、参加した場合であっても、治療途中いつでも参加を撤回できる。試験参加拒否によって患者は不利益を被ることはない。資料は調査員によって責任をもって保持される。

### 13.2 Institutional Review Board Approval

調査員は試験参加について各施設毎の IRB による承認および継続審査を受けなくてはならない。

### 13.3 Patient Confidentiality

全ての報告は患者の秘密を守るために番号で認識される。全ての記録は、各臨床施設の鍵付きファイルに厳重に保管される。全ての記録は法律の認める範囲で秘密を守られなくてはならない。患者臨床情報の持ち出しは FDA、PPD、NIAID によるモニター時以外、患者の書いた許可を必要とする。患者個人は研究結果を公表しても同定されてはならない。

## 14.0 Risks and Benefits

14.1 ddC の副作用として皮膚発疹、粘膜炎、発熱、好中球減少、血小板減少、末梢神経炎が考慮される。最近、腭炎の報告もあった。

14.11 末梢神経炎は足底部のしびれやひりひりした感じではじまる。一般的には、治療中止後末梢神経炎は数週間は悪化するが、その後徐々に改善する。DdC の用量が少ないときには副作用の頻度と程度は軽くなる。

14.2 ZDV のリスクは貧血、顆粒球減少、白血球減少、悪心、筋肉痛や筋症を含む。

14.3 ddC に関して、比較的低用量で血清 p24 レベルを下げ T4 リンパ球を増加させることが証明された。

14.4 ZDV に関して AIDS の患者あるいは進行 ARC において、死亡率を低下させさらに日和見感染に頻度を手かさせることが証明された。

#### 15.0 研究結果の公表

この多施設共同研究結果の公表は ACTG の方針において成される。どのような発表、まとめ、原稿もスポンサーである製薬会社の承認を事前に得なくてはならない。

#### 16.0 Biohazard containment

HIV は汚染された針、血液、分泌物によって伝染するため、CDC によって推奨されている方法に従って廃棄される。

Appendix I  
 Schedule of evaluations

Study week	0	2	4	8	12	16	...
Signs and symptoms	X		X	X	X		...
Neuropathy signs	X		X	X	X		...
Karnofsky score							
Vital signs, wt.							

Chest x-ray

EKG

Hematology

Chemistry

Urinalysis

HIV p24 antigen

CD4 and CD8

Plasma culture

Pregnancy test

Virus studies

### 緒言

進行 HIV 病 (AIDS and advanced AIDS-related complex) は日和見感染、疲労症候群、ある種の癌、神経学的異常を合併しやすい。これらの合併は死亡率を極端に上げる。Zidovudine は AIDS ウイルス (HIV) の増幅を抑えることにより日和見感染の頻度や程度を軽減し、減った体重を元に戻し、一過性ではあるが CD4 陽性細胞の数を増やし、神経合併症を軽減する。このような臨床症状は一般的に 12 から 18 ヶ月で現れる。しかしながら、この改善期間を過ぎると臨床症状は再び悪化し、死亡率は上がる。このように zidovudine に対する反応率の低下の理由は未だ定かではないが、zidovudine に対する耐性が考えられる。更に、zidovudine 療法は、輸血を必要とするような貧血や休薬・減量を余儀なくさせる好中球減少を来すことがある。このような理由から HIV を持つ患者にとって新たな治療が必要である。

ddC は実験レベルでは HIV の増幅をブロックすることが証明されている。フェーズ I の試験では、CD4 陽性細胞の増加と HIV 増幅を抑制した。同様の所見が zidovudine のかつての研究でも認められている。よって、ddC は HIV 病を持つ患者に有利に働くはずである。

薬剤組み合わせは多くの癌や感染症を治療するのに効果的に用いられてきた。実験的研究において、薬剤を組み合わせた方が効率的に HIV 増幅を抑制できることが証明されている。故に、ある抗 HIV 薬の組み合わせがより大きな臨床効果を生み、薬剤耐性獲得のチャンスを減らすことが期待できる。予め行った研究では、zidovudine と ddC の組み合わせは安全で単剤で用いたときよりも CD4 陽性細胞を増加させた。

これらの情報に基づき、「CD4 陽性細胞が 300 以下であり、zidovudine を 24 週以上投与された HIV 感染患者において zidovudine 単独、ddC 単独、ddC & zidovudine 組み合わせ治療の効果と安全性について評価する」ことを本臨床試験の目的とする。

### この臨床試験を受けるにあたっての利点

あなたは CD4 陽性細胞が  $200 \text{ 細胞}/\text{mm}^3$  以下で ZDV 治療を 24 週以上受けた症状のない患者か、CD4 陽性細胞が  $300 \text{ 細胞}/\text{mm}^3$  以下で ZDV 治療を 24 週以上受けた何らかの症状のある患者と診断されました。もしもあなたがこの臨床試験参加に同意してくださるなら、zidovudine のみ、ddC のみ、あるいは zidovudine + ddC 併用療法のいずれかの治療が割り振られます。Zidovudine 治療は生存期間を延ばし、日和見感染の頻度と重症度を小さく、神経機能を改善し、一過性の CD4 陽性細胞数を増加させ、HIV の増幅を抑制します。今回検討する ddC 投与および ddC + ZDV 投与の効果はまだ実験段階なので、その治療を受ける利点を保証することはできません。しかしながら、ZDV と同様の効果を期待できる可能性はあります。更に、ddC と ZDV の組み合わせ治療を受けた場合、単剤の場合よりも臨床症状と検査値の改善だけでなく、薬剤耐性の頻度を減らすことができるかもしれません。

### 代用治療

この臨床試験に参加しなくても zidovudine 単独あるいは他の調査中の薬剤治療を受けることができます。しかしながら、全ての治療は当センターで可能とは限りません。

## **方法**

治療を開始する前に、あなたは病歴に関する問診、診察、一般的血液検査を受けることとなります。このテストに基づき、あなたはこの臨床試験に参加可能かどうか判定され、あなたが同意すれば zidovudine および/あるいは ddC を服用することとなります。Zidovudine は 8 時間毎に 200mg を、ddC に関しては 0.75mg を 1 日 3 回か 8 時間毎に服用してもらいます。あなたも診療する医師もどれが処方されているかわからないようになっています。偽薬が用いられますが、zidovudine あるいは ddC のどちらかは少なくとも服用することとなります。治療は途中解析で早期に中止になる以外は 104 週まで継続しなくてはなりません。プロトコールが中止になった後、治療を継続できる保証はありません。あなたは初年度毎 2 週、そして 4 週毎にクリニックを受診しなくてはなりません。2 年目は 8 週毎です。試験期間中、治療の有効性と安全性を確認するため頻回の血液検査を施行します。採血はあなたの腕の静脈からであり、およそ 15 - 35cc の量となります。

## **副作用のリスク**

zidovudine の副作用として頭痛、筋肉痛、悪心、嘔吐、貧血、白血球減少、稀に発熱が報告されています。一部の患者さんで zidovudine を中止したとき精神状態が悪くなったりけいれんを起こすことがあります。Zidovudine を長期に服用した患者さんでは筋肉の傷みと筋力低下を伴います。ddC の副作用として口内痛、発疹、発熱、稀ながら血球減少があります。ddC の大きな副作用として足底部の痛みとひりひり感として出現することが多い末梢神経炎です。最近 ddC 投薬を受けていた患者さんの膵炎が報告されています。

あなたは試験中採血を受けることとなりますが、痛みと、時に採血部が腫れたりすることもあるかもしれません。

## **その他の情報**

この臨床試験に参加したことによる身体の障害が発生した場合には直ちに医療を施します。しかしながら、この施設ならびにスポンサーは医療費を無料にしたりお金を支給することはいたしません。本治療の妊婦に対する安全性は未だ確立されておられません。よって妊娠機会の高い年齢の女性はできるだけ妊娠を避けてもらう必要があります。また、試験開始前妊娠可能年齢の女性には妊娠テストを受けてもらいます。もしも試験中妊娠した場合には医師に直ちに知らせなくてはなりません。医師は妊娠した女性に生まれてくる児への危険性と取り得る対象法を説明します。生まれる児への危険性を考慮して治療を妊娠中は中止することになるでしょう。

どのような場合においても、医師は試験継続があなたの健康を害すると判断したとき、治療を中止します。あなた自身の安全のために、服薬、クリニック受診、薬剤減量・中止を自分で行うことも自由です。しかし、頻回にあるようであればあなたをこの試験から外すことになるかもしれません。

あなたはこの試験に参加することを拒絶したり途中でやめることもできます。このことによって将来の診療に不利益を被ることはありません。担当医師は始まる前でも始まってからでもいつでも質問にお答えいたします。

## **秘密保持**

全ての情報は秘密として保存され、法律によりあなたによって書かれた許可書なしに部外へ漏らすことはありません。あなたの免疫システムや HIV 感染の状態を調べるテストは特殊であり、免疫系の一部、ウイルス検査、薬剤レベルに関してはコピーでお渡しすることはいたしません。しかし、必要であれば HIV 抗体テストの結果はお渡しします。更に、結果を一般に公表した際には、試験結果があなたのものを含むことは決してわからないようになっています。

ある特殊な状況において、アメリカ FDA があなたの記録を請求することがあるかもしれません。またスポンサー会社が定期的に記録を審査します。また、担当医師、その助手が必要に応じてあなたの記録をみるかもしれません。

あなたはこの同意書のコピーを持ちかえり、サインする前に家族、他の医師、友人に相談してもかまいません。もしも相談する適切な医師がいない場合には担当医師が紹介します。

試験関連の生涯の際、あなたは本試験主研究員とコンクトを直ちにとるべきです。もしもあなたの権利に関して質問があれば xxx までご相談ください (XXXXXXXXX)

。

あなたはここに本臨床試験に参加することに同意します。

サイン

日付け

証人

日付け

---

主研究員

## 副作用報告

適切なタイミングと正確な副作用報告が必要である。規則正しく服用できているかどうかだけではなく、予期せぬ毒性の発生や、予想以上の副作用頻度や程度を認めた場合、本臨床試験を運用している医師に速やかに伝達する必要があるからである。Division of AIDS (DAIDS)に報告された Adverse Experience Report (AER)は、ここで認められた症状が薬剤と関係あるか審議する。そして医学的根拠に基づき、何らかの対応が必要か検討する。最も大切な点は現在進行中の試験に参加している患者さんに影響を与えうるか否かである。もしもそうであれば、DAIDS は医師達と FDA に情報を流しません。

副作用であるのか HIV 感染あるいはその合併症に関係あるのかについては、それぞれの医師が考えるよりも情報をセンターに集めた方がより確実に評価でき、その副作用がひどいのか軽いのかまで言うことができる。多施設共同研究の利点は多くの患者を同時に解析することにより、少ない頻度の副作用や幅の広い副作用もとらえることができる点です。

1. 副作用の DAIDS 事務所への適切な報告は医師各々の責任である。医師はそれが副作用の疑いに留まる場合でも報告することを推奨されている。
2. 死亡に関しては DAIDS 事務所に全て報告しなくてはならない。
3. 薬物を使用していない患者の死亡について  
死亡後 3 ヶ月以内に報告  
その他の副作用については 30 日以内に報告、
4. 副作用であるかを用量を変えることにより判定しようとする行為は誤りである。薬用量を変えずに副作用として報告してほしい。
5. 薬剤投与と明らかに関係ない疾患の進行は副作用ではない。よって副作用報告書に記載すべきではない。
6. 副作用報告書に加え、症例報告書の添付する。
7. 副作用は同時のその施設の IRB にも報告する。
8. 担当医師はさらに状況を尋ねられるかもしれない。
9. 担当医師が副作用を適宜報告しなければ臨床試験は中止せざるを得なくなるかもしれない。

### 必要な報告と方法

phase II/phase III - 副作用報告書

予期された副作用    grade 4            5 日以内に副作用報告書を送る  
   grade 5            薬剤使用と関連する可能性のある死亡あるいは危篤状態のときは 24 時間以内に XXXXX に電話するか XXXXX にファックスする。そして副作用調査表を 3 日以内に送る。

予期せぬ副作用        grade 3 or 4       5 日以内に副作用報告書を送る  
   grade 5            薬剤使用と関連する可能性のある死亡あるいは危篤状態のときは 24 時間以内に XXXXX に電話するか XXXXX にファックスする。そして副作用調査表を 3 日以内に送る。

副作用調査表送り先：XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX



