

研究計画書作成ガイドライン

臨床研究課題名：

「PROを主要評価項目としたうつ・不安・月経前症候群の閾値下状態の利用者に対するヘルスケア・サービスの介入のランダム化割付試験による効果検証」

研究代表者氏名: 沼田 法子

所属機関・診療科(部): 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学

住所: 〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1

電話番号(内線): 043-226-2027 (5208)

FAX 番号: 043-226-2028

E-mail アドレス: n_numata@chiba-u.jp

緊急連絡先:

臨床研究実施予定期間: 令和6年承認日から令和8年3月31日

作成日・承認日・改訂日：

2024年2月20日 計画書案作成 第1.0版

2024年6月27日 計画書案修正 第1.1版

略語および用語の定義の一覧

| 略号・略記 | 英語表記 | 日本語表記、説明など |
|----------------------|---|-------------------------------------|
| PRO | Patient Reported Outcome | 患者報告型アウトカム |
| PHQ-9 | Patient Health Questionnaire 9 | こころとからだの健康評価尺度 |
| GAD-7 | Generalized Anxiety Disorder-7 | 全般性不安障害尺度 |
| DRSP | Dairy Reported Severity Problem | 月経前症候群症状日誌 |
| PMDD scale | Premenstrual dysphonic disorder scale | PMDD評価尺度 |
| 閾値下うつ | Subthreshold depression | うつ病の診断に満たない人 |
| 閾値下不安 | Subthreshold anxiety | 全般不安症の診断に満たない人 |
| PMS | Premenstrual syndrome | 月経前症候群 |
| 未病のうつ | Undiagnosed depression | これまでにうつで受診したり診断・治療を受けたことがない人 |
| 未病の不安 | Undiagnosed anxiety | これまでに不安で受診したり診断を受けたことがない人 |
| 月経前症候群（未病の月経前不快気分障害） | premenstrual syndrome (Undiagnosed Premenstrual Disphonic Disorder) | これまでに受診したり診断を受けたことがないが月経前症候群の症状がある人 |
| MIC | Minimally Important Change | 最小重要差 |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression scale | |
| PMS-8 | PMS-eight | DRSPの短縮版を記憶型として使用可能とした尺度 |
| PSQ | The premenstrual symptoms questionnaire | |
| 月経随伴症状負担感尺度 | | 月経随伴症状負担感尺度 |
| WHO-5 | WHO-five | WHO-5精神的健康状態表 |
| SWLS | Satisfaction With Life Scale | 人生満足度 |
| WHO-HPQ | WHO Health and Work Performance Questionnaire (short form) Japanese edition | 世界保健機関健康と労働パフォーマンスに関する質問紙(短縮版)日本語版 |
| PGI+SeiQOL | | 反応シフト |

目次

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1.研究の背景..... | 5 |
| 2.研究の目的および意義..... | 5 |
| 3.研究対象者の選定..... | 5 |
| (1)うつ、不安 選択基準..... | 5 |
| 除外基準..... | 5 |
| (2)月経前症候群 選択基準..... | 6 |
| 除外基準..... | 6 |
| 4.研究の方法および研究の科学的合理性の根拠..... | 7 |
| 4.1.研究のデザイン..... | 7 |
| 4.2.対象者の抽出と研究のアウトライン..... | 7 |
| 4.3.目標対象者数..... | 8 |
| 4.4対象者登録方法..... | 9 |
| 4.4.1. 対象者選定から、同意取得、登録、終了までの流れ..... | 9 |
| 4.4.2.登録方法..... | 10 |
| 4.4.3.対象者登録..... | 10 |
| 4.4.4.観察・調査項目..... | 11 |
| 4.4.5.予備研究スケジュール..... | 11 |
| 4.4.6.主要評価項目..... | 12 |
| 4.4.7.副次評価項目..... | 12 |
| 5.統計学的事項..... | 13 |
| 5.1.最大の解析対象集団(FAS)..... | 13 |
| 5.2.試験実施計画書に適合した対象集団(PPS)..... | 13 |
| 5.3.安全性解析対象集団..... | 13 |
| 5.4.対象者の取り扱い..... | 13 |
| 5.5.データの取り扱い..... | 13 |
| 5.6.統計解析項目および解析計画..... | 13 |
| 5.7.対象者背景の解析..... | 13 |
| 5.8.有効性の解析..... | 14 |
| 5.8.1.主たる解析..... | 14 |
| 5.8.2.副次解析..... | 14 |
| 5.8.3.安全性の解析..... | 14 |
| 5.8.4.中間解析..... | 14 |
| 5.8.5.独立データモニタリング委員会..... | 14 |
| 5.8.6.最終解析..... | 14 |
| 6.研究実施期間..... | 14 |
| 7.予期される利益と不利益..... | 14 |
| 8. インフォームド・コンセントを受ける手続き..... | 15 |
| 8.1.同意文書及びその他の説明文書の作成並びに改訂..... | 15 |
| 8.2.同意取得の時期と方法..... | 15 |
| 8.2.1.同意の取得..... | 15 |
| 8.2.2.同意書への記入方法および説明文書の交付..... | 15 |
| 8.2.3.同意説明文書改訂時..... | 15 |

| | |
|---|----|
| 8.2.4.同意撤回について | 15 |
| 8.2.5.対象者に対する説明事項..... | 16 |
| 9.研究対象者に緊急かつ明白な危機が生じている状況における研究の取り扱い..... | 16 |
| 10.健康被害発生時の対処方法..... | 16 |
| 10.1.健康被害の定義 | 17 |
| 10.2.健康被害発生時の対象者への対応 | 17 |
| 11.個人情報の保護方法..... | 17 |
| 12.研究資金および利益相反..... | 17 |
| 13.資料・情報の2次利用および他研究機関への提供の可能性..... | 17 |
| 14.研究組織..... | 18 |
| 15.記録等の保管..... | 18 |
| 16.研究成果の公表方法..... | 19 |
| 17.研究対象者等の経済的負担又は謝礼..... | 19 |
| 18.研究内容に関する相談窓口 | 19 |
| 19.参考資料・文献リスト..... | 19 |

1. 研究の背景

近年、携帯アプリなどのデジタル技術によるヘルスケア・サービスや製品の普及が急速に進んでいる。中でも、働く世代のメンタルヘルスや婦人科領域において予防・健康づくりのための行動変容等の非薬物的な手法への関心が拡大しつつある。

しかし、ヘルスケア・サービスの質の評価のための妥当かつ簡便な評価手法が確立されておらず、利用者がヘルスケア・サービスを用いることによって得られる健康状態の主観的な変化が臨床的に意義のあるものかを評価することが難しい。すなわち、現在、ヘルスケア・サービスや製品が社会実装されることにおいて持続的かつ有効に活用されるための、エビデンスの構築と評価手法の確立が大きな課題となっている。

その課題を解決するためには、1) 閾値下のうつ、閾値下の不安、月経前症候群(以下PMS)に対し、疾病の予防と健康づくりの特色をふまえたエビデンスに基づくWEB上のヘルスケア・サービス介入を行い、ヘルスケア・サービス介入の前後で臨床的に意味を持った改善がなされたかどうかを判断することが必要である。その指標として、疾患特異的な患者報告式アウトカム(Patient Reported Outcome:以下PRO)の選定と最小重要差(Minimally important Change:以下MIC)を算出することが必要である。

MICは、患者の症状や健康状態の改善が実用的で臨床的に意味のある数値であるかを示すために用いられる指標である。本研究では、デジタル技術を活用したヘルスケア・サービスの効果と質を評価し、疾患特異的PROと評価基準の確立を目的とする。

2. 研究の目的および意義

閾値下うつ、閾値下不安、PMSの人に対し、ヘルスケア・サービスの介入試験を行い、
1) 介入の有効性を検証する、2) MICを算出する。

3. 研究対象者の選定

(1)うつ、不安

選択基準:

- 1) 18歳以上65歳以下の男女
- 2) 週32時間以上労働している人
- 3) これまでに、うつ、不安のために受診したこと・診断されたことがない(過去も現在も)
- 4) インターネット使用環境を有する人(パソコン、スマートフォン、タブレットのいずれか)
- 5) 日本語が母語であり、日本語による説明を理解し、本人の自由意思によるオンライン上の同意が得られる人

除外基準:

うつ・不安以外で精神科に通院している人（過去も現在も）

(2) 月経前症候群

選択基準：

- 1) 18 歳以上 45 歳以下の女性
- 2) 月経周期が規則的である（25 日から 38 日周期）
- 3) 週 32 時間以上労働している人
- 4) これまでに、月経前症候群のために受診したこと・診断されたことがない
- 5) インターネット使用環境を有する人（パソコン、スマートフォン、タブレットのいずれか）
- 6) 日本語が母語であり、日本語による説明を理解し、本人の自由意思によるオンライン上の同意が得られる人

除外基準：

- 1) 精神科に通院している人（過去も現在も）
- 2) 婦人科系器質的疾患のある人（筋腫、内膜症、腫瘍など）
- 3) ホルモン治療中の人（内服も含む）

※参加者の属性の質問で、うつ、不安の直接の原因となる身体の問題の有無に関する質問をするが、除外はしない。

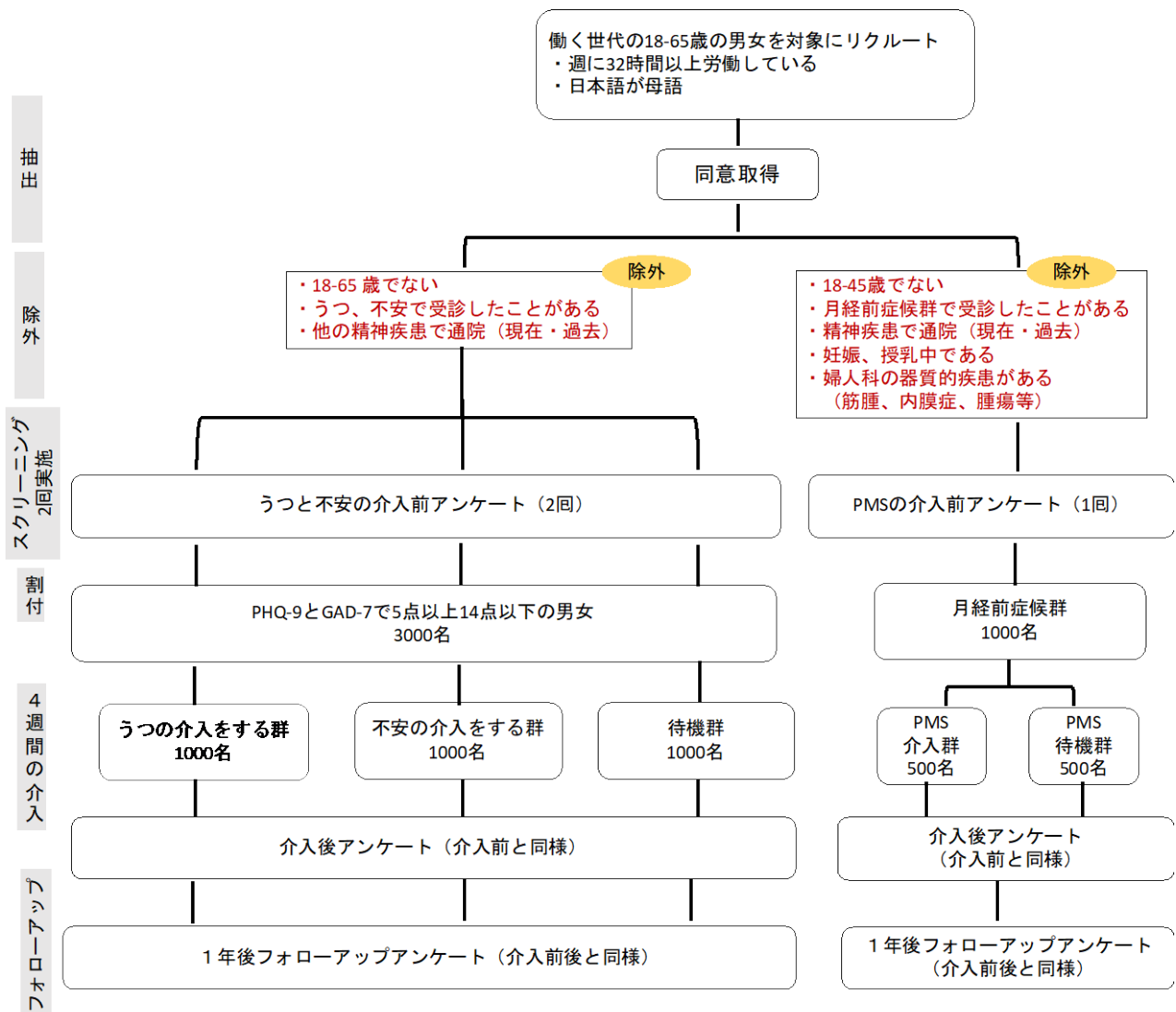
4. 研究の方法および研究の科学的合理性の根拠

4.1. 研究のデザイン

・ランダム化比較試験、有効性の検証、MIC算出

・閾値下うつ、不安、と PMS を対象に、認知行動変容のアプローチをもとに、プロトタイプとして作成した Web 上ヘルスケア・サービスの介入の効果に関するランダム化比較試験

4.2. 対象者の抽出と研究のアウトライン



※介入前のうつや不安の安定性は、MICの検出に重要であるため、スクリーニングを2回行い、一定期間安定して閾値下うつ・不安症状を有する人を対象にする。スクリーニングを2回実施し、2回とも閾値下状態である人を選定する。

以下 A, B の1つ以上に該当する人（重複可）

閾値下うつ・不安の選定方法

A) 閾値下のうつは、以下の方法で選定する。

PHQ-9 合計スコアが 5-14 点、日常生活障害度のスコアは問わない。

かつ、

閾値下の不安は、以下の方法で選定する。

GAD-7 の合計スコアが 5-14 点、日常生活障害度のスコアは問わない。

B) 月経前症候群は、以下の方法で選定する。

PMS-8により、PMS(軽度)に該当する人

A)に該当する人は、「うつ不安群」とする。

※うつと不安は重複することが多く、うつと不安で分けることは実際的ではないため、両尺度でともに5-14点であれば、同一群とする。

B)に該当する人は、「PMS群」とする。

4.3. 目標被検者数

目標症例数4000名

・ 閾値下うつ不安群 3000名

(うつプログラム実施群 1000名、不安プログラム実施群 1000名、うつ不安待機群 1000名)

・ PMS群 1000名

(PMSプログラム群 500名、PMS待機群 500名)

各群の目標対象者数と対象者数設定の科学的根拠について

閾値下うつに対するインターネット認知行動療法を待機群等の非アクティブな統制群と比較した無作為比較試験の系統レビューでは、効果量(標準化平均値差)が、 -0.28 と推定されている(10)。閾値下不安への有効性は未知であることから、閾値下うつの効果量を参考に、保守的に効果量 -0.20 と設定し、有意水準5%、検出力.80で、群間差を対応のないt検定で検討する場合、各群最低394名が必要となる。PMSに対する心理社会的介入を多様な統制群と比較した無作為比較試験の系統レビューでは、効果量(標準化平均値差)が、 -0.29 と推定されている(11)。また、MICの算出に用いる方法のシミュレーション研究に基づく、500例以上の場合に安定した推定結果が得られる(7)。RCTの有効性検証ならび正確なMIC算出が可能となるよう、各群500例を最小とし、予算やリクルートの実現可能性から取得可能な例数にした。

また、事前の予備研究での脱落率は、閾値下うつ24%、閾値下不安27%、PMS14%であったことも考慮した。

除外基準

うつはPHQ-9のスコアが4点以下かつ15点以上、不安はGAD-7のスコアが4点以下かつ15点以上、うつ不安(重複)は、PHQ-9とGAD-7のスコアが4点以下かつ15点以上、月経前症候群は、婦人科疾患がある場合(筋腫、内膜症など)。

4.4. 対象者登録方法

4.4.1. 対象者選定から、同意取得、登録、終了までの流れ

対象者登録は、インターネット調査会社および介入プログラムの各サーバへの自動登録にて行う。

インターネット調査会社が保有する登録モニター会員のうち、18～65歳の男女が、これらのサーバにアクセスし、Web上で同意説明文書を読み、本人の意思で研究参加を希望する場合に、「研究参加に同意する」の□にチェックをいれる。その際に、自動的に対象者識別コードを割り振られる。いずれの時点でも個人情報取得せず、対応表は作成しない。具体的な手順は以下の通りである。

- 1) インターネット調査会社のモニター会員（対象者候補）は、同社が配信する募集広告（メール等）から研究参加の依頼を受け取る。選択基準を満たし、除外基準に抵触していない場合、その後に、試験責任医師または試験担当者がウェブ上で口頭で説明する同意説明のビデオ動画を見て、自由意思で参加することにウェブ上で同意した者を対象者とする。
- 2) 登録は、原則として同意取得の直後から、最長で7日以内に、自動的に行われる。
- 3) ここで同意した対象者は、同社が配信するアンケートに回答する。その結果、試験責任医師または試験担当者が「適格」と判断した場合、対象者にその旨をメールでお知らせする。「適格でない」と判断された場合は、試験終了となる。
メールを受けた対象者には、再度、本試験への参加の意思を伺うための同意説明文書を添付する。Web上で同意説明文書を読み、同意する□にチェックした場合に、添付の介入プログラムに進むためのURLからインターネット調査会社および介入プログラムの各サーバに症例登録することが可能になる。登録は本人が行う。
いずれの時点でも個人情報取得せず、対応表は作成しない。
試験責任医師または試験担当者は、同意文書及びその他の説明文書を平易な表現で作成する。また、同意文書及びその他の説明文書を改訂する必要があると認めた場合は、これらを改訂する。
- 4) 上記から、p.5の3.研究対象者の選定(1)選択基準の条件を満たす4000名が本試験に参加する。4000名は、同会社によりランダムに3000名（うつ・不安）が3群に、1000名（PMS）が2群にランダムに割り付けられる。（p.7参照）
どのグループにも振り分けられなかった方は、試験参加を終了する。
- 5) 各群の「介入」に割り付けられた対象者は、下記のプログラムを実施する。「待機」に割り付けられた対象者は、試験の評価の時点でアンケートに回答するのみであるが、1年後のアンケートを終えた時点で、希望があればプログラムを実施できる（最終回のアンケートで希望の有無を問う質問を行い、希望者にはプログラムのURLを送付する）。

介入の主な内容

| No. | week/day | 閾値下うつコンテンツ | 閾値下不安コンテンツ | 月経前症候群 |
|-----|----------|--------------|--------------|----------------------|
| 1 | 1W1D | はじめに | 導入 | PMSとセルフケア |
| 2 | 1W2D | うつの治療 | 全般不安症(GAD)とは | これからやっていくこと+PMSの心理教育 |
| 3 | 1W3D | うつの治療とセルフケア | 不安に気づく | PMSの多様な症状 |
| 4 | 1W4D | 認知行動療法とは | セルフモニタリング | PMSの治療とセルフモニタリング |
| 5 | 1W5D | ABC理論 | リラクゼーション1 | 生活改善 |
| 6 | 2W1D | 認知行動モデル | 不安の悪循環 | 食欲 |
| 7 | 2W2D | 認知再構成 | 不安のモニタリング | PMSと睡眠 |
| 8 | 2W3D | セルフモニタリング | リラクゼーション2 | 認知行動モデルと外在化 |
| 9 | 2W4D | 感情のラベリング | 不安の回避 | ABC理論 |
| 10 | 2W5D | とにかく自分をほめよう | 不安の曝露 | 思考のくせ |
| 11 | 3W1D | ストレスと睡眠 | 心配は実際に起こる？ | べき思考 |
| 12 | 3W2D | うつと労働生産性 | 眠れない時の対策 | マインドフルネス |
| 13 | 3W3D | アサーショントレーニング | 記録の確認と行動分析 | マインドフルネス2 |
| 14 | 3W4D | 回避 | 心配の心配(メタ認知) | セルフ・コンパッション |
| 15 | 3W5D | 思考のくせ | 心配の先延ばし | 認知再構成法 |
| 16 | 4W1D | 行動活性化 | マインドフルネス1 | コーピング |
| 17 | 4W2D | 反すう | マインドフルネス2 | アンガーマネジメント |
| 18 | 4W3D | 怒り | 注意シフト | アンガーマネジメント2 |
| 19 | 4W4D | マインドフルネス | 認知再構成 | アサーショントレーニング |
| 20 | 4W5D | 再発予防 | 再発予防 | 振り返り |

4.4.2. 登録方法

1)インターネット調査会社は各被検者（閾値下のうつ、閾値下の不安、月経前症候群）に、対応する介入プログラムへのアクセス方法を、メール等で通知する。

具体的には、4000名に対し、インターネット調査会社より、URLが送られるため、そのURLよりコンテンツに誘導されるようになっている。その際、インターネット調査会社で付与されたIDのみで、個人情報を入力しない。対象者は、下記の表の内容に沿って作られた全4週間のコンテンツ実施終了後に、17. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼の通りに謝金が支払われる。

対象者は、登録がなされるまで、プログラムへアクセスすることができない。

インターネット調査会社のシステムを通常どおり使用する場合、重複登録は不可能である。一度登録された対象者は登録取り消し（データベースから抹消）はされない。ただし、対象者の故意・悪用のための重複登録が判明した際には、登録取り消し（データベースから抹消）を行う。

※アンケート調査会社は、自社のプライバシーポリシーの提示、使用目的を記載し、メールアドレスを取得するが、メールアドレス以外の取得したデータに関して、アンケート調査会社が勝手に加工・分析をすることは無い。

4.4.3 対象者登録先

インターネット調査会社（NTTコムオンライン）

NTTコム オンライン・マーケティング・ソリューション株式会社

システム開発会社(株式会社テレマ)

〒260-0021 千葉県千葉市中央区新宿 2-7-10.

Tel:043-216-4176**4.4.4.調査項目****(介入前の1回目のスクリーニング)**

- (1) 基本情報：性別、年齢、週の就労時間、職業形態（会社員、パート、自営等、その他（記載））、月経前症候群にのみ月経状態、回答時の月経状況、出産回数等を尋ねる。
- (2) PHQ-9、GAD-7（うつ、不安）
- (3) PMS-8（18～45歳の女性のみ）（PMS）

(介入前の2回目のスクリーニング)

- (1) PHQ-9、GAD-7（うつ、不安）

スクリーニングの結果、対象となった人

- (2) CES-D（うつ、不安群）
- (3) PSWQ（うつ、不安群）
- (4) 月経随伴症状負担感尺度（PMS群）
- (5) WHO-5（全ての群）
- (6) WHO-HPQ（全ての群）
- (7) PGI+SeiQOL（全ての群）

(介入後)

上記の2回目スクリーニングの(1)～(7)に加え、

- (1) MIC算出のためのアンカークエスチョン
- (2) 健康被害（有害事象）の有無の確認

4.4.5研究スケジュール

| 項目 | 研究開始前 | | 研究開始時 | 研究開始後 | | | | |
|-------------|-------|------|-------|---------|---------|---------|-------------------|-------------------|
| | 3週間前 | 1週間前 | | 当日 | 1週間後 | 2週間後 | 3週間後 | 4週間後 |
| 試験の段階 | 登録 | | 開始 | 介入または待機 | 介入または待機 | 介入または待機 | 介入または待機 (介入終了) | フォローアップ (試験終了) |
| 対象者背景の確認 | ○ | ○ | | | | | — | — |
| アンケート PHQ-9 | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|--|--|--|--|---|---|
| (主要評価項目) | | | | | | | | |
| アンケート GAD-7 (主要評価項目) | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ |
| アンケート PMS-8 (主要評価項目) | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ |
| アンケート CES-D | | ○ | | | | | ○ | ○ |
| アンケート PSWQ | | ○ | | | | | ○ | ○ |
| アンケート 月経随伴症状 負担感尺度 | | ○ | | | | | ○ | ○ |
| アンケート WHO-5 | | ○ | | | | | ○ | ○ |
| アンケート WHO-HPQ | | ○ | | | | | ○ | ○ |
| アンケート MIC 算出のためのアンカー クエスチョン | | | | | | | ○ | ○ |
| 健康被害の観察* | | | | | | | ○ | ○ |
| PGI+SeiQOL | | ○ | | | | | ○ | ○ |

4.4.6 主要評価項目

PHQ-9、GAD-7、PMS-8 の変化量および最小重要差 (MIC)

<主要評価項目の設定根拠>

PHQ-9はうつ病、GAD-7は不安症のアセスメントツールとして、世界標準で使用されており、日本語版は信頼性・妥当性が検証され、複数の学会で使用が推奨されている。DRSP（月経前症候群症状日誌）においても日本語版の信頼性・妥当性が検証され、月経前症候群や月経前気分不快障害のアセスメントツールとして最も利用されている。しかし、DRSPは、2周期記録することで信頼性の高いツールであり、日臨床では使いにくい点もあり、今回は、1時点で評価可能な、PMS-8を使用する。PMS-8は、DRSPの短縮版である。PMS-8の信頼性と妥当性は検証されている。

4.4.7.副次評価項目

- ・ CES-D (うつの尺度)
- ・ PSWQ (不安の尺度)
- ・ 月経随伴症状負担感尺度 (月経前症候群の尺度)
- ・ WHO-5
- ・ WHO-HPQ
- ・ PGI+SeiQOL

- ・ ウェブアンケートによる健康被害 (有害事象) 報告 (安全性の評価)

(質問) 本試験プログラムの期間中に健康の不調はありましたか

(回答) あった、なかった

「あった」と回答した方→内容を具体的に書いてください。
()

有害事象の評価には「有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版（NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0（CTCAE v4.0）の日本語訳）」を用いる。

・MIC算出のためのアンカークエスチョン

本プログラムを使用した後で、以下の質問に5件法で回答していただく。

（質問）介入の開始前(4週間前)と比べて、現在のあなたの抑うつ症状（または不安症状、またはPMSの症状）はどのように変化しましたか？当てはまるものを選択ください。

（回答）良くなった、少し良くなった、変わらない、少し悪くなった、悪くなった

PHQ-9のMICを算出するためには

「あなたの抑うつ症状はどのように変化しましたか？」

GAD7の算出のためには、「あなたの不安症状はどのように変化しましたか？」

PMSの算出のためには、「PMS症状はどのように変化しましたか？」

といったように、MICを求めたい尺度の構成概念と対応させる。

5. 統計学的事項

本試験の統計解析計画の概要を以下にまとめた。なお、統計解析計画の詳細は、統計解析計画書に記載する。

統計解析計画書において本試験実施計画書の概要を修正することがあるが、主要評価項目の定義や解析方法が変更される場合には、本試験実施計画書を改訂する。

5.1. 最大の解析対象集団（full analysis set : FAS）

本試験に登録された後に1回以上試験機器のアプリを閲覧・入力・回答し、有効性データがあるすべての対象者を最大の解析対象集団（FAS）とする。ただし、ベースラインのデータが取得できない対象者及び、重大な試験実施計画書違反（同意未取得、同意撤回、契約期間外の登録等）の対象者については除外する。

5.2. 試験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set : PPS）

FASから、試験方法や併用療法など試験実施計画書の規定に対して、以下の重大な違反があった症例を除いた対象者とする。

選択基準違反

除外基準違反

併用禁止薬違反

併用禁止療法違反

コンプライアンス不良

5.3. 安全性解析対象集団

本試験に登録され、試験機器のアプリを少なくとも2セッション(2日分)実施し、その後の評価時点でアンケートに回答した対象者を解析の対象とする。

5.4. 対象者の取り扱い

原則として登録された症例については、試験責任医師および試験担当者、統計専門家が協議の上、症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、試験責任医師および試験担当者、統計専門家が、協議の上、決定する。

5.5. データの取り扱い

データ集計・解析時におけるデータの取り扱いについては、原則として以下に示す通りとする。疑義が生じた場合は、統計専門家と試験責任医師が協議の上決定する。欠測値に対しては、必要に応じて補完を行う。詳細については、統計解析計画書に記載する。

5.6. 統計解析項目および解析計画

全ての症例において試験機器のアプリの提供が終了し、データが固定された後に解析を行う。全ての有効性評価において、最大の解析対象集団（FAS）における解析を主解析とし、参考として試験実施計画書に合致した解析対象集団（PPS）における解析を行う。安全性の解析は、安全性解析対象集団における解析を実施する。統計解析の詳細はデータ固定前に別途作成する統計解析計画書に規定する。

5.7. 対象者背景の解析

各解析対象集団における対象者背景データの分布及び要約統計量を群ごとに算出する。名義変数については、カテゴリの頻度及び割合を群ごとに示す。連続変数については要約統計量(例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値)を群ごとに算出する。群間の比較には、名義変数については、Pearson のカイ 2 乗検定、ただし期待度数が 5未満のセルが 20% 以上の場合は Fisher の直接確率計算法、連続変数については t 検定を用いる。有意水準は両側 5% とする。

5.8. 有効性の解析

5.8.1. 主たる解析

有効性の主要評価項目は、閾値下のうつはPHQ-9のスコア、閾値下の不安はGAD-7のスコア、月経前症候群はPMS-8の判定である。介入前のスコアから介入後のスコアを差し引いた差、変化量（及びその両側95%信頼区間）を推定し、介入群と統制群間の変化量の差をt検定により検討する。

MICの推定にあたって、分布に基づく方法とアンカーに基づく方法を用いた。分布に基づく方法では、介入前と介入後のPHQ-9のスコアから standard error of measurement(SEM)を算出し、 $1*SEM, 2*SEM$ をMICとする。

アンカーに基づく方法では、群平均法、ROC法、予測モデリングによって算出する (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481206/>)。群平均法では、アンカークエスチョンで「少し改善した」と回答した群のPHQ-9の平均をMICとする。

ROC法では、アンカークエスチョンで少し改善以上の群を1, 普遍以下の群を0とした2値データをアウトカムとして、ROC曲線によって感度と特異度が最適となるPHQ-9の得点をMICとする。予測モデリングは、Terluinらのバイアス補正法を適用した2種類の算出方法を採用した。GAD-7、PMS-8についても同様にMICを算出した。また、反応シフトバイアスによるMICの推定精度への影響を検討するために、PGI+SeiQOLをBauquie et al. (2024)(13)に基づいて集計し、PHQ-9、GAD-7、PMS-8における反応シフトバイアスの影響を検討する。

5.8.2. 副次解析

主たる解析結果を補足する考察を行う目的で有効性の副次評価項目の解析を行う。有効性の副次評価項目の解析では多重性の調整は行わない。仮説検定の有意水準は両側 5% とし、信頼区間は両側 95%信頼区間を算出する。

5.8.3. 安全性の解析

安全性の評価項目は、ウェブアンケートの自由記載で回答された健康被害の発生頻度であり、評価項目について集計表を作成し、割合の推定には 2 項分布の正確な両側 95% 信頼区間を群ごとに算出する。必要に応じて Fisher の直接確率計算法を用いて群間比較を行う。

5.8.4. 中間解析

本試験において中間解析は行わない。

5.8.5. 独立データモニタリング委員会

本試験では一斉の対象者登録であることから、独立データモニタリング委員会を設置しない。

5.8.6. 最終解析

追跡期間終了後、データが得られ症例が固定された後に解析を行う。統計解析責任者が「解析報告書」をまとめ、試験責任医師及び試験責任医師に提出する。

6. 研究実施期間

- 1) 対象者登録期間：2024年研究実施許可後～2025年12月
 - 2) 対象者観察期間：2024年研究実施許可後～2026年1月
 - 3) 研究実施期間：2023年研究実施許可後～2026年3月
- 1) 2) 終了後、データ解析期間を含む

7. 予期される利益と不利益

介入研究に関しては、

利益：本研究は、うつ、不安、月経前症候群の診断に満たない未受診の対象者に対するヘルスケアサービスであり、研究に参加することで、無料でヘルスケアサービスを受けることができる。

不利益：本研究は、うつ、不安、月経前症候群の診断に満たない未受診の対象者に対するヘルスケアサービスであり、健康被害を含む不利益は原則生じないものとする。万一、健康被害が生じるような場合は、いつでもサービスを中止することができる。

8. インフォームド・コンセントを受ける手続き

8.1. 同意文書及びその他の説明文書の作成並びに改訂

試験責任医師及び試験担当者は、ウェブ上で対象者から試験参加の同意を得るために用いる同意文書及びその他の説明文書を可能な限り平易な表現で作成する。また、同

意文書及びその他の説明文書を改訂する必要があると認めた場合は、これらを改訂する。

試験責任医師は、作成又は改訂された同意文書及びその他の説明文書を臨床研究倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

8.2. 同意取得の時期と方法

8.2.1 同意の取得

試験責任医師又は試験担当者は、同意文書及びその他の説明文書、「4.3対象者に対する説明事項」に示す内容をウェブの同意説明ページとして対象者に提示するとともに、動画で説明することで、それらを理解し、自由意思で参加することに同意した者を本研究にエントリーさせる。なお、ウェブの同意説明ページには、インターネット調査会社にメールで質問をすることができるように、メールアドレスが記載されていて、インターネット調査会社より転送を受けた試験責任医師・試験担当者が質問を確認し、研究への質問に試験責任医師・試験担当者が用意した研究への質問への回答をインターネット調査会社より返信する仕組みを設ける。

8.2.2. 同意書への記入方法および説明文書の交付

成人のメンタル不調の未病者に対する自主臨床試験のため、侵襲は伴わない、あるいは、伴っても軽微な侵襲と考え、インフォームド・コンセントの手続き等の簡略化を行い、口頭でのインフォームド・コンセントではなく、ウェブの同意説明ページとして対象者に提示し、ウェブ上で、同意します・同意しません のどちらかにチェックをもらう形でのインフォームド・コンセントの手続きを行う。同意した日付は自動的にアンケートシステムに記録される。同意を得た後も、説明文書は随時閲覧可能とする。同意した者のみが、以降の介入試験に参加できる旨を説明文書に記載することで、同意書の写しの交付に代える。同意しない者には、介入のためのアプリ及びウェブシステムへのアクセス権を付与しない。

8.2.3. 同意説明文書改訂時

試験責任医師又は試験担当者は、対象者の同意に関連し得る新たな情報の入手などにより同意文書及びその他の説明文書を改訂した場合、対象者に対して改訂された同意文書及びその他の説明文書を用いて改めてウェブの同意説明ページとして対象者に提示し、ウェブ上で同意します・同意しませんのどちらかにチェックをしてもらう形での本試験への参加継続についてのインフォームド・コンセントの手続きを行う。

8.2.4. 同意撤回について

同意はいつでも撤回することが可能であり、同意を撤回したい場合は、千葉大学の試験実施担当者にメールで連絡してもらう。ウェブ上の同意説明ページには、同意撤回したい場合の連絡先メールアドレスが記載されている。このメールアドレスを使用して、IDのみで同意を撤回できる。

8.2.5 対象者に対する説明事項

試験責任医師が作成する説明文書には、以下の事項を記載する。対象者が理解できるように平易な表現を用い、可能な限り以下の事項に準じて記載する。

- 1) 臨床試験の目的
- 2) 臨床試験の方法（対象者数含む）
- 3) 対象者の臨床試験への参加予定期間
- 4) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- 5) 対象者に対する他の介入方法の有無及びその介入方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- 6) 臨床試験に関連する健康被害が発生した場合に対象者が受けることのできる補償及び治療
- 7) 臨床試験への参加は対象者の自由意思によるものであり、対象者は臨床試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって対象者が不利な扱いを受けることや臨床試験に参加しない場合にうけるべき利益を失うことはないこと
- 8) 臨床試験への参加継続について対象者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに対象者に伝えられること
- 9) 臨床試験への参加を中止させる場合の条件又は理由について
- 10) モニター、監査担当者、臨床研究倫理審査委員会及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。その際、対象者の秘密は保全されること。
- 11) 臨床試験の結果が公表される場合であっても、対象者の秘密は保全されること
- 12) 対象者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 13) 対象者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取決め等）
- 14) 試験責任医師又は試験担当者の氏名、職名及び連絡先
- 15) 対象者が試験及び対象者の権利に関してさらに情報がほしい場合又は臨床に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき医療機関の相談窓口
- 16) 対象者が守るべき事項
- 17) 当該臨床の適否等について調査審議を行う臨床研究倫理審査委員会の種類、各臨床研究倫理審査委員会において調査審議を行う事項その他当該試験に係る臨床研究倫理審査委員会に関する事項
- 18) 知的財産
- 19) 利益相反

9. 研究対象者に緊急かつ明白な危機が生じている状況における研究の取り扱い

本研究は、うつ、不安、月経前症候群の診断に満たない未受診の対象者に対するヘルスケアサービスであり、健康被害を含む不利益は原則生じないものとするため、緊急かつ明白な危機が生じる状況に対する取り扱いは設定しない。

10. 健康被害発生時の対処方法

10.1. 健康被害の定義

健康被害（有害事象）とは介入プログラムが提供されたのちに生じる、好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または疾病のことであり、介入プログラムとの因果関係を問わない。本プログラムは、場合によっては軽微な侵襲を伴う可能性もあると考え、健康被害（有害事象）があった場合、対象者からのメールでの連絡を受け取る仕組みを設ける。

10.2. 健康被害発生時の対象者への対応

本研究は、うつ病、不安症、月経前症候群が診断に及ばない閾値下(未病)の対象者にヘルスケア介入を行う研究であるため、研究による健康被害の発生は原則としてないものと考えており、特別な補償は設けない。

念の為、ウェブの同意説明ページに、インターネット調査会社にメールで質問をすることができるように、相談窓口が設定されており、有害事象の相談も受け付ける。インターネット調査会社より転送を受けた試験責任医師・試験担当者が質問を確認し、試験責任医師・試験担当者がインターネット調査会社を介して返信する仕組みを設ける。有害事象発生時、試験責任医師または試験担当者は、対象者からメールでの連絡を受けた場合、メールでの有害事象等の相談の事実を記録し、医療機関での診療が必要と判断した場合、本人へ千葉大病院の研究責任医師あるいは近医への受診を促す場合がある。

11. 個人情報の保護方法

注) 以下の項目について記載すること。

1) 試料等の匿名化および連結可能性の有無

利用者がサービスに登録した時点で、自動的に対象者識別コードが割り振られ、対象者コードで管理される。連結可能性はない。

2) 個人情報を含むデータの取扱者の範囲

個人情報は、取得しない。データの取り扱い範囲は、研究責任医師、研究担当者、研究分担者(統計解析専門家含む)のみである。

3) 同意撤回後のデータの取り扱いについて

同意撤回があった場合、データロック前であれば、撤回者のデータは除外する。データロック後は、撤回してもデータは除外できない。

4) 対応表の管理方法

個人情報は取得しないため、対応表は作成しない。

12. 研究資金および利益相反

- 研究資金の種類および提供者は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)である。
- 資金提供者と「起こりえる利益の衝突(利益相反)」が存在しないことを確認するために、研究分担者は利益相反に関する自己申告書を提出する。
- 資金提供者が研究の企画、運営、解析、論文執筆に関与しないが、成果物として報告する。

13. 資料・情報の2次利用および他研究機関への提供の可能性

この臨床研究で得られた試料・情報が、この臨床研究の目的以外に、将来、社会的に重要性が高いと考えられる研究に、利用される可能性がある。別の目的で使用する際には、改めて法令等に従い倫理委員会に申請・承認された後、医療機関のホームページで公開し、研究参加への拒否の機会（オプトアウト）を設けた上で、利用させていただく。なお、二次利用においても、データが対象者のものであると特定されることはない。これらを説明した上で、データの二次利用にご協力いただける場合は、同意文書の「二次利用について」の項の「同意します」にチェックをいれていただく。二次利用をお断りになる場合は、「同意しません」にチェックを入れていただく。

二次利用に同意するかどうかは、自由意思によって決めていただき、拒否することもでき、一度同意していただいた後でも、いつでも撤回することができる。その場合でもこの臨床研究に参加でき、参加上の不利益はありません。情報・試料は、最終的な研究の結果が報告されてから最長で10年間安全に保管され、その後廃棄される。

14. 研究組織

研究組織と役割分担

| | | |
|---------------------------------|-------|------------------------------|
| 千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学 (内線 5102) | | |
| 教授 | 清水栄司 | 本臨床研究の管理と遂行の総責任、インフォームドコンセント |
| 講師 | 沼田法子 | 研究の実務全般と運営 |
| 特任研究員 | 河崎智子 | ヘルスケアサービスのコンテンツ作成 |
| 特任研究員 | 江藤愛子 | ヘルスケアサービスのコンテンツ作成 |
| 特任研究員 | 田村真樹 | ヘルスケアサービスのコンテンツ作成 |
| 千葉大学子どもこころの発達教育研究センター (内線 7955) | | |
| 特任助教 | 田口佳代子 | ヘルスケアサービスのコンテンツ作成 |
| 特任助教 | 吉田齋子 | ヘルスケアサービスのコンテンツ作成 |
| 千葉大学医学部 附属病院 生物統計室 | | |
| 特任助教 | 小澤義人 | 統計解析 |
| 非常勤助教 | 仕子優樹 | 統計解析 |
| 千葉大学大学 院医学研究院 婦人科 | | |
| 教授 | 甲賀かをり | PMS コンテンツの心理教育の監修 |
| 福島県立医科大学 医学部健康リスクコミュニケーション学講座 | | |
| 講師 | 竹林由武 | 統計解析の実施 |
| 福島県立医科大学 医学部災害こころの医学講座 | | |
| 助教 | 佐藤秀樹 | 統計解析の補助 |

研究組織と役割分担

協力研究機関

新潟青陵大学 福祉心理こども学部 特任教授 村松公美子 閾値下うつ、閾値下不安の判定の助言

(連絡先) 新潟県新潟市中央区水道町1丁目5939番地の27

協力研究機関

京都大学 産婦人科 助教 江川美保 月経前症候群の判定の助言、コンテンツの心理教育部分の監修

(連絡先) 京都市左京区吉田本町36番地1

15. 記録等の保管

(1) 試験等に係る文書等の保管

試験等の実施に係わる必須文書の保管責任者は、研究代表者である。保管場所は、医学部棟7階南の認知行動生理学教室の書庫で、保管期間は原則10年とする。匿名化の方法は、対象者が研究参加時点でID番号でのみ管理される。

(2) 試験等に係る試料の保管

試験等における試料の名称は、「AMED-ヘルスケア-2023」とし、保管場所は、医学部棟7階南の認知行動生理学教室の書庫とする。保管方法は、鍵付きの書庫に保管し、鍵は暗証番号によってのみ解錠が可能なボックスを使用し保管する。廃棄方法は、10年間保管したのちはシュレッダーにより内容がわからないよう裁断し、破棄する。

16. 研究成果の公表方法

公表の方法

試験を終了したときは、遅滞なく、対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じ、個人が識別できる情報がないことを確認した上で、試験の結果を公表する。結果の公表方法としては、学会発表や論文掲載、公開データベースへの登録等を含む。

17. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼

○ 研究に参加することによる対象者の費用負担はない

本研究の主であるウェブアンケート調査および試験用ウェブコンテンツの作成費用は下記の助成金により賄われる。

○ 研究参加への謝礼

ウェブアンケート調査会社から対象者に、インターネット通販などで金銭の代わりとして利用可能なポイント（Amazonギフトや商品券などに換金できる専用ポイントなど）を付与する。アンケートに協力した人、また、ヘルスケア介入を完遂した人に支払われる。具体的には、調査謝礼、4週間全プログラムを完遂した場合における謝礼として、それぞれ600円までの謝礼である。

- 上記は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の助成金を得て行う。
課題管理番号：24rea522113h0002

18. 研究内容に関する相談窓口

千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学 講師 沼田法子
電話番号：043-226-2027
問い合わせ可能時間：平日10:00～17:00

19. 参考資料・文献リスト

1. KK, Janet B. W. Williams, Bernd Lowe., A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder. *Arch Intern Med* 2006;166(1092-1097).
2. Volz HP, Saliger J, Kasper S, Moller HJ, Seifritz E. Subsyndromal generalised anxiety disorder: operationalisation and epidemiology - a systematic literature survey. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022;26(3):277-86.
3. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
4. He C, Levis B, Riehm KE, Saadat N, Levis AW, Azar M, et al. The Accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 Algorithm for Screening to Detect Major Depression: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Psychother Psychosom*. 2020;89(1):25-37.
5. Kroenke K, Stump TE, Chen CX, Kean J, Bair MJ, Damush TM, et al. Minimally important differences and severity thresholds are estimated for the PROMIS depression scales from three randomized clinical trials. *J Affect Disord*. 2020;266:100-8.
6. 貴久子 宮. QOL 評価の臨床的意味: Minimally Important Difference (臨床における最小重要差: MID). *行動医学研究*. 2015;21(1):8-11.
7. Terluin B, Eekhout I, Terwee CB. Improved adjusted minimal important change took reliability of transition ratings into account. *J Clin Epidemiol*. 2022;148:48-53.
8. 池田裕美枝、江川美保. 短縮版 Daily Records of Severity of Problems (DRSP)8 項目の記憶型尺度“Premenstrual Syndrome Short Scale 8 items(PMS-8) への応用と妥当性および信頼性の検討. *Jpn J Psychosom Med*. 2024;64:152-60.(1)
9. 稲吉玲美、医学的視点による月経前症状の評価と 症状が及ぼす心理社会的影響との関連. *J Jp Soc Psychosom Obstet Gynecol*. 2018;23(2):131-7.
10. Ting Zhou, Xue Li, Ye Pei, Jianan Gao and Junhui Kong, Internet-based cognitive behavioural therapy for subthreshold depression: a systematic review and meta-analysis, *BMC Psychiatry* (2016) 16:356
11. Jeehee Han, Yerin Cha, Sue Kim, Effect of psychosocial interventions on the severity of premenstrual syndrome: a meta-analysis, *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*,2019;40.3
13. Charlotte Bauquier et al., Measuring reconceptualization and reprioritization during France’s first COVID-19-related lockdown in women with and without a history of cancer: an adaptation of the SeiQol-DW and PGI, *Quality of Life Research* (2024) 33:1423–1431, <https://doi.org/10.1007/s11136-024-03626-y>

