

夏堀龍鴨	東京大学大学院医学系研究科 博士課程	徳倉達也	ささがわ通り心・身クリニック 医員
永井達哉	東京大学医学部附属病院精神 神経科 助教	宮越裕治	ささがわ通り心・身クリニック 相談員
菅 心	東京大学医学部附属病院精神 神経科 助教	前川早苗	三重県立こころの医療センタ ー 専門看護師
飛鳥井望	財団法人東京都医学総合研究 所 副所長	中村友喜	三重県立こころの医療センタ ー 薬剤師
安藤俊太郎	財団法人東京都医学総合研究 所 非常勤研究員	岩佐貴史	三重県立こころの医療センタ ー 看護師
井上直美	財団法人東京都医学総合研究 所 研究支援員	Jo Smith	NMHDU イングランド早期 介入プログラム 共同国家責 任者
瀧本里香	財団法人東京都医学総合研究 所 研究支援員	Paul French	マンチェスター大学心理学 部心理学科 上級講師
石倉習子	東京都立松沢病院 WAKABA 相談員	Paul McCrone	王立ロンドン大学精神医学 研究所 教授
青野悦子	東京都立松沢病院 WAKABA 相談員	Geoff Shepherd	王立ロンドン大学精神医 学研究所 客員教授
市橋香代	ささがわ通り心・身クリニッ ク 医員		

実施計画書

「初回エピソード精神病状態に対する早期支援・治療に関する多施設ランダム化比較試験」

(略語説明)

CBT (Cognitive Behavioral Therapy)	認知行動療法
CM (Case Manager)	ケースマネージャー
DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders- IV)	精神疾患の診断統計マニュアル第4版
DUI (Duration of Untreated Illness)	精神症状未治療期間
DUP (Duration of Untreated Psychosis)	精神病未治療期間
ECT (Electro Convulsive Therapy)	電気けいれん療法
EP (Early Psychosis)	早期精神病
GAF (Global Assessment of Functioning)	機能の全体的評定尺度
GAF-F (Global Assessment of Functioning, Function domain)	GAF 社会機能領域
GAF-S (Global Assessment of Functioning, Symptom domain)	GAF 症状領域
ICD-10 (International Classification of Disease, 10th revision)	国際疾病分類 第10版
IQ (Intelligent Quotient)	知能指数
JART (Japanese Adult Reading Test)	知的機能の簡易評価
PANSS (Positive And Negative Symptom Scales)	陽性・陰性症状評価尺度
RCT (Randomized Controlled Trial)	ランダム化比較試験
TMS (Transcranial Magnetic Stimulation)	経頭蓋磁気刺激法
WHO-QOL26 (the World Health Organization Quality Of Life 26-item version)	世界保健機構 生活の質調査票 (26項目版)

(目次)

概要	4
1. 試験の背景	5～6
2. 試験の目的と必要性	6
3. 包括的な早期支援・治療の概要	6～7
4. 対象となる被験者	8
5. 被験者に説明し同意を得る方法	8～9
6. 試験の方法	9～11
7. 評価項目	11～12
8. 観察および検査項目	12～15
9. 中止基準	15～16
10. 有害事象発生時の取り扱い	16～17
11. 実施計画書からの逸脱の取り扱い	17
12. 試験の終了、中止、中断	17～18
13. 試験実施期間	18
14. データの集計および統計解析方法	18～19
15. 目標症例数および設定根拠	19～20
16. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮	20
17. 患者の費用負担	20
18. 健康被害の補償および保険への加入	20～21
19. GCPおよびヘルシンキ宣言への対応	21
20. 記録の保存	21
21. 研究計画の登録および結果の公表	21
22. 研究組織	21～22
23. 研究資金および利益相反	22
24. 実施計画書等の変更	22
25. 参考資料・文献リスト	22～23
付録	24～29

(概要)

統合失調症をはじめとした精神病性疾患は、全人口の3%程度の有病率がある。発症するとその後の人生に多大な影響を及ぼすだけでなく、経済・社会的な損失もまた甚大である。統合失調症は長らく予後不良とされてきたが、発症早期の薬物療法を含めた複合的・包括的な介入によって予後が改善しうることが報告されてきた。

わが国で現在行われている精神病治療は、医師主導の治療が行われており、ケースマネジメント等による心理社会的な介入は十分検討されてこなかった。一方欧米では、精神病の発症早期段階で、地域におけるネットワークを活用したアウトリーチを中心とし、医師の診療に加えて、コメディカルスタッフによるケースマネジメントや認知行動的アプローチ、家族支援、積極的な復学・復職支援等を施行することで、患者のニーズに沿った早期支援サービスを実現している。

本研究はこうした包括的な早期支援の効果を検証するため、対照・ランダム化・単盲検・並行群間比較・検証的臨床試験を行う。精神病症状を伴う患者を、1) 包括的早期支援実施群 (CM介入群) と、2) 通常治療群に無作為に割り付ける。実施群では、患者のニーズ・目標・アスピレーション (価値観) の実現を目指す地域でのケースマネジメント、認知行動療法、アウトリーチ (居宅訪問診療)、家族支援、退院支援、積極的な復学・復職支援、低容量の薬物療法を実施する。

主要評価項目は第一次エンドポイント (開始18ヵ月後) におけるGAF-F値とし、副次的評価項目は第一次エンドポイント、第二次エンドポイント (開始36ヵ月後)、第三次エンドポイント (開始60ヵ月後) における、PANSS値、GAF値、GAF-F,S値、WHO-QOL26値、治療満足度、就学・就労率、向精神薬投与量、再入院率、寛解率、再発率、治療中断率、自傷行為・自殺企図率とする。

1. 試験の背景

(1) 精神病とは

統合失調症をはじめとした精神病性疾患は全人口の 3%程度の有病率があるとされる¹。症状として幻覚、妄想などの症状を呈することで顕在化し、その後高次認知機能障害を後遺障害として残すことが一般的である。統合失調症の平均発症年齢は男性 18 歳、女性 25 歳であり、発症するとその後の人生に多大な影響を及ぼすだけでなく、経済・社会的な損失もまた甚大である。統合失調症は長らく予後不良とされてきたが、発症早期の薬物療法を含めた複合的・包括的な介入によって予後が改善しうることが報告されてきた²。そのため、精神病の早期発見・早期介入を目的とした施策・研究が世界各国で盛んに行われている。

(2) 従来の治療法とその問題点

わが国で現在行われている精神科医療は医師主導であることがほとんどであり、薬物療法による症状コントロールが中心となって行われてきた。そのため、多剤大量処方による過鎮静や入院中心治療による地域移行の阻害など様々な問題が存在している。しかし薬物療法でコントロール可能なのは、幻覚・妄想などの陽性症状が主であり、当事者が実生活で苦しい陰性症状および認知機能障害に関しては十分関心が払われてこなかった。そのため、長期入院患者が数多く存在し、通院患者の多くが就学や就労がままならず自宅に閉居してしまうことにつながっている。

これまでのデイケア等の心理社会的研究では、こうした陰性症状や認知機能障害に対して、実生活の訓練を通じて改善することが知られてきたが、我が国においてはランダム化比較試験が行われておらず、その効果を保障することができていない。

(3) 包括的な早期支援・治療とは

海外では近年、認知行動療法(Cognitive Behavioral Therapy; CBT)を早期の精神病患者に用い、成果を上げている³⁻⁴。CBTとは、面接における言語のやり取りやワークシートを用いた課題・ホームワークを通じて、精神疾患による症状(幻聴・妄想・不安・抑うつ)を患者自身がモニターし、症状をセルフマネジメントするための対処方略を身に付けることを目的とする。CBTは、感情障害・不安障害・統合失調症など、幅広い精神疾患に効果があるとされている。また、ケースマネジメントは、医師の診療に加えて、コメディカル専門職(看護師・臨床心理士・精神保健福祉士・作業療法士など)が、患者が地域・社会で生活していくなかで目標(就労・就学・単身生活など)の達成を支援するために、訪問支援(アウトリーチ)や医療資源・社会資源の調整、目標達成を通じた自己効力感の回復などを図る⁵⁻⁷。Petersenらによれば、547名の初回抗精神病薬治療の統合失調症患者を対象としたCBTおよび家族支援を組み合わせたRCT研究によって、介入群では24ヵ月後のGAF・F値の改善を認めたと報告がある⁷。加えて、患者の家族に対しては、早期精神病に関する心理教育や家族カウンセリングを行い、家族支援を行う。CBT・ケースマネジメント・家族支援の効果は、治療を受ける患者の社会環境(医療体制、就学・就労環境、家庭環境など)に大きく左右すると考えられる。

(4) 本試験を計画するにいたった経緯と本試験で解決しようとする問題点

わが国で現在行われている精神科医療は医師主導であることがほとんどであり、薬物療法による症状コントロールが中心となって行われてきた。そのため、多剤大量処方による過鎮静や入院中心治療による地域移行の阻害など様々な問題が存在している。一方欧米では、精神病の発症早期段階で、医師の診療に加えて、地域におけるネットワークを活用したコメディカルスタッフによるアウトリーチを含め、ケースマネジメントや認知行動的アプローチなどインテンシブな心理社会的介入を施行することで、患者のニーズに沿った早期支援サービスを実現している。

これまで我が国では、CM主導の心理社会的介入を軸とした包括的早期支援による治療に関してのエビデンスはほとんどなく、RCTは存在しない。CBT・ケースマネジメント・家族支援の効果は、治療を受ける患者の社会環境（医療体制、就学・就労環境、家庭環境など）に大きく左右すると考えられ、我が国におけるこれらの効果の実証および問題点の把握をすることが重要である。

(5) 通常治療群を対照とする必要性

前述のように、包括的な早期支援に関する我が国でのRCT研究は存在せず、その効果は不明である。そのため、通常治療群を対照とする必要がある。

2. 試験の目的と必要性

本研究は、精神病症状を伴う患者を対象として、包括的な早期支援の有効性を検討することを目的とする。本研究により、包括的な早期支援の有効性を示すことは、医師・病院主導であった従来の精神科治療を大幅に転換するために必要であり、ここで得られた知見を国内外に発表することは今後の精神科治療方針において、非常に有用だと考えられる。

3. 包括的な早期支援・治療の概要

(1) 患者のニーズ・目標・アスピレーション（価値観）の実現を目指す地域におけるケースマネジメント

ケースマネジメントのトレーニングを受けたコメディカルスタッフ（看護師・精神保健福祉士・臨床心理士・作業療法士など）が、患者個々人のニーズや目標・アスピレーション（価値観）に合わせて、地域における自立生活に結びつける具体的な支援（就労・就学支援、社会資源利用支援など）を行う。また、個々人のニーズに沿ったケア計画の提案や、ケア計画遂行のモニタリングと修正も順次行っていく。

(2) 認知行動療法

医師及びコメディカルスタッフに対して、基礎的な認知行動療法のトレーニングを行い、ケースマネジメントの中で認知行動療法を行う。認知行動療法では、面接と課題・ホームワークを通じて、①症状を患者自身がモニタリング出来るようになる事、②症状に対する認知・行動的対処方略を身に付ける事、③日常生活において症状を患者自身がセルフマネジメント出来るようになる事を目指す。

(3) アウトリーチ（居宅訪問診療）

海外の早期精神病サービスでは、病院でのサービス提供に加えて、居宅訪問診療（アウトリーチ）が行われている。アウトリーチにはその内容・頻度・対象により、積極的アウトリーチ、危機介入チームによるアウトリーチなどに分けられる。アウトリーチの目的は、①入院治療に匹敵する濃厚な治療を在宅で行う（積極的アウトリーチ）、②症状悪化への対応や危機介入に訪問で即応する（危機介入チーム）、③患者が日常的に慣れた環境で治療を展開することで、患者－治療者関係（エンゲージメント）を速やかに構築する、との3つに大きく分けられる。

(4) 家族支援

精神病の治療・支援では、患者の家族への支援が大きな効果を挙げている。早期精神病サービスにおいても、家族支援が必要に応じて行われている。家族支援の内容は、①家族に対して早期精神病に関する正確な知識と対応法を伝える心理教育、②患者のケアから生まれる家族の負担を軽減する家族カウンセリングの2つが主な内容である。

(5) 退院支援

近年、新規向精神薬の開発により精神病に対する急性期入院医療期間は大幅に軽減されたが、依然として1年以上の長期入院に至るケースが存在する。その理由としては、独居生活、家族が同居を拒否するなどの退院先がない、退院先の生活に不安がある、といったことが多い。こうした事情に即して、訪問診療、介護サービス、デイケアなどの精神科福祉サービスが存在しているが、発症まもない当事者・家族はそれらを把握することが難しい。こうした事情を踏まえ、当事者にあった福祉サービスを紹介し、手続きを行う支援をすることで、早期退院に結び付けていく。

(6) 薬物療法ミーティング

統合失調症・躁うつ病に関しては、国内・海外とも診療ガイドラインが存在し、薬物療法に関してもガイドライン・アルゴリズムが存在する。しかしながら、特に日本では旧態依然の多剤大量療法がおこなわれていることが多く、そのために当事者の陰性症状・認知機能障害を増悪させている可能性が示唆されている。一因として、主治医の診察のみで処方を決めており、本人の訴えや行動によってでしか処方の変更されないから、ということがある。CMによる現状報告や、他の医師や他職種共同によるミーティングを踏まえ、ガイドラインに沿った薬物療法を実践することで、不必要な薬剤投与を可能な限り減らすことができると考えられる。

4. 対象となる被験者

主治医および試験責任（分担）医師の面接により、ICD-10によるF2, F3に該当する被験者で精神病症状を伴う患者（別表1）⁸

(1) 選択基準

以下の基準をすべて満たすものを対象とする。

- 1) 同意取得時点で15歳から35歳
- 2) 性別は問わない
- 3) 精神病症状出現後5年以内
- 4) 精神病初回エピソードである
- 5) 各施設によって定められた地域（キャッチメントエリア）に居住している、もしくはその地域に退院予定の患者
- 6) 各施設によって独自に制限を設ける場合は、あらかじめ試験責任医師に報告し、試験開始前までに報告する必要がある
- 7) 本試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、患者被験者の自由意思による文書同意が得られた患者

(2) 除外基準

- 1) 病前IQが70以下の患者⁹⁻¹⁰
- 2) 日本語でコミュニケーションが取ることができない患者
- 3) 処遇制限（隔離、身体的拘束）を受けている患者
- 4) 措置入院、緊急措置入院、応急入院中にある患者
- 5) 病名未告知
- 6) その他試験責任（分担）医師が被験者として不相当と判断した患者

5. 被験者に説明し同意を得る方法

試験責任（分担）医師は、各施設の倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で得る。

被験者が医療保護入院中である場合、任意入院に変更後に被験者から同意を得ることを原則とするが、日程的もしくは社会的な事情から医療保護入院中の同意取得・登録が望ましいと試験責任（分担）医師が判断した場合は、医療保護入院中でも被験者および保護者から同意を得ることができるとする。

(1) 同意・説明文書の改訂

試験責任医師は、被験者あるいは代諾者の同意を得たあとに同意等に関連し得る新たな重要な情報を入手した場合など、同意・説明文書を改訂する必要があると判断した時には、速やかに改定を行い、倫理審査委員会の承認を得る。その後改定となった文書を用いて再同意を得る。

(2) 代諾者から同意を得る場合の理由および代諾者の選定方針

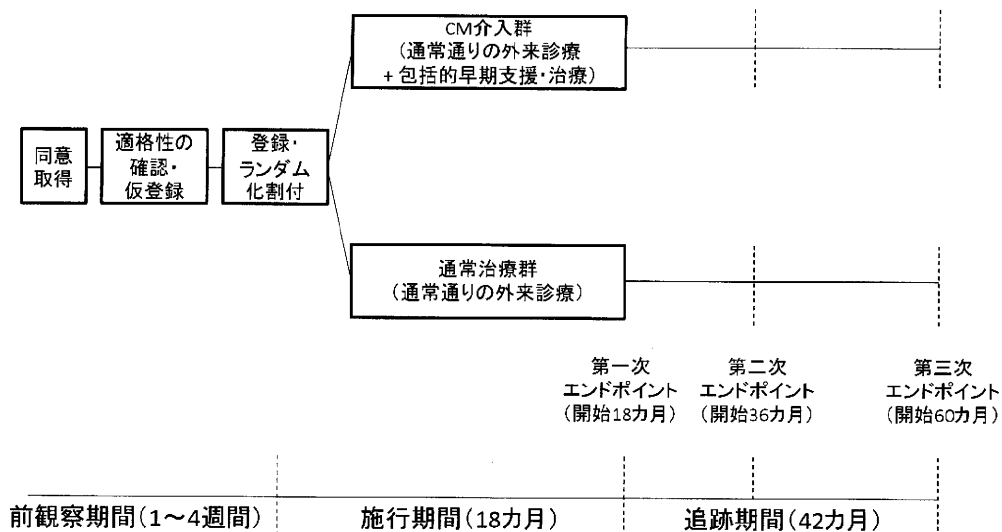
被験者が20歳未満である場合は、被験者および保護者に口頭および文書にて十分な説明を行い、文書で同意を得る。

6. 試験の方法

(1) 試験の種類・デザイン

対照・ランダム化・単盲検・並行群間比較・検証的臨床試験とする。根拠として、すでに海外でランダム化比較試験によって効果があるという報告があり、検出力が検討できる。本研究における介入の特性上、二重盲検化は不可能であり、単盲検とする。

(2) 試験のアウトライン (試験のフローチャート参照)



(3) 被験者の試験参加予定期間

前観察期間を1~4週とし、仮登録を行う。1週間以上の間隔をあけて適格性の確認を再度行った後、登録・ランダム化割付を行い、割付結果が試験責任 (分担) 医師もしくはコンピューター割付システムより被験者およびCMに伝達された時点を開始日とする。開始日より18カ月間を介入期間とし、介入期間終了後より42カ月間を追跡期間とする。

開始18カ月後を第一次エンドポイント、開始36カ月後を第二次エンドポイント、開始60カ月後を第三次エンドポイント (追跡期間終了) とする。

(4) CM介入群の支援・治療方法と予定期間

介入期間中、CM介入群は通常の外来診療に加え、CBTのトレーニングを受けたCMにより日常生活および精神症状の認知行動的ケースマネジメントを継続して受ける。CMは医師を含む医療者と協同して、CBTのほかに、心理教育、家族教室、家族支援、退院支援、復学・復職支援を行い、必要に応じてデイケア、障害者相談支援センター等のリハビリテーション施設とも協同して、被験者の社会復帰を促す。これらはクリニカルパス類似のケアプラン表 (別表2) を作成することで、治療経過や評価がわかりやすいようにする。

CMは介入期間中に2回以上の居宅訪問支援・診療 (アウトリーチ) を行う。CMと被験者

とは直接的コンタクト、電話・インターネットなど間接的コンタクトをとり、家族も可能な限り同様のコンタクトをとり支援する。詳細はケースマネジメントマニュアル¹¹に準じる。

アウトリーチに関しては、ケースマネジメントの円滑な導入に使用されるもので、積極的アウトリーチ、危機介入チーム等とは趣向を異なるものとする。地理的な制約が発生するため、各施設で試験開始前に該当地域（キャッチメントエリア）を設定し、施設状況報告書（別表3）にしたがって試験責任医師に報告する必要がある。また、CMを含めた医療者の人的資本の変化により、キャッチメントエリアに変更を要する場合は、試験責任医師と議論し決定することとする。キャッチメントエリアを変更する際、すでにCM介入している被験者に関してアウトリーチは中止しないよう配慮する。

前観察期間・追跡期間、および通常治療群における介入期間の期間中は通常の外来診療のみとする。

（5） ケースマネジメントの質的担保

CMは、試験責任医師が主催する早期介入トレーニングセミナーに年2回、合計4日以上参加を原則とする。各施設内ではケースマネジメント会議の月2回以上開催を原則とし、CM介入群の症例において臨床検討を行う必要がある。また、各施設合同のケースマネジメント合同会議を月1回以上開催することを原則とし、当該症例のうち数例をあげて臨床検討会を行い、各施設間で質を担保する。

（6） 併用療法に関する規定

開始後は、保険収載で認められるすべての治療法の選択が可能で、CM介入群・通常治療群に関わらず、被験者の希望に沿った治療がおこなわれるべきで、各種学会が用意している診療ガイドラインに沿った治療がおこなわれる必要がある。

CM介入群における介入期間中は、ケースマネジメント会議およびケースマネジメント合同会議において、薬物療法も適切に行われているか適宜チェックされる。

（7） 症例登録・割付方法

1) 被験者の登録方法

被験者の登録・割付は、東京大学医学部付属病院のコンピューター割付システムを用いた中央登録方式にて行う。システムが作成したランダム割付表に従い、各施設ごとに症例登録順に順次各治療群に割付け、被験者登録番号と治療群名を記載した登録確認書を発行する。発行はオンラインによるコンピューター割付システムで行うことを原則とするが、上記システムの不都合や各施設の状況に応じてFAXによる登録表の送付も行えることとする。割付表はコンピューター割付システムで保管し、試験責任（分担）医師には開示しない。

2) 有害事象や中間解析のために一部キーオープンする必要がある場合の手順
コンピューター割付システムの管理担当である試験責任（分担）医師が該当する割付を開くパスワードを管理し、一部キーオープンする必要がある場合はそれを用いて開示する。管理担当以外はパスワードを知ることができないよう管理する。

(8) 試験終了後の対応

試験終了後も、被験者は保険診療の範囲内で可能な限り本人の望む治療が受けられるよう配慮する。

7. 評価項目

(1) 主要評価項目

第一次エンドポイントにおけるGAF-F値とする。

Craigらによれば、144名の初回もしくは第2回エピソード精神病患者を対象としたRCT研究によって、早期介入サービス群（介入群）では18か月後の再入院率の低下およびGAF値の改善を認めたという報告がある^{3,4}。この報告から算出されたEffect sizeは0.46であり、有意差0.05、検出力0.8とした場合のNNTは150である。

(2) 副次的項目

各エンドポイントにおける、以下の指標とする。

有効性評価項目：GAF-F,S、PANSS、WHO-QOL26、治療満足度（別表4）、就学・就労率、向精神薬投与量、再入院率、寛解率、再発率、治療中断率、自傷行為・自殺企図率、自殺既遂率、外来診療回数、直接費用、間接費用

安全性評価項目：なし。先行研究においても、CM介入によって起こった副作用等の記載はない^{3,4}。

8. 観察および検査項目

試験スケジュールを表に示す。

項目	前観察 期間・ 仮登録	登録・ 割付・ 開始日	観察期間						
			介入期間					追跡期間	
時期	1～4週前	0週	1週目	2週目	4週目	8週目	18カ 月	36カ月	60カ月目
同意取得	●								
患者情報の取得	●						●	●	●

頭部 CT もしくは MRI	○								
血液検査	○								
ケースマネジメント施行		←————→							
有害事象の観察		←————→							
JART	●								
自覚症状評価 (WHO-QOL26)	●					●	●	●	
他覚症状評価 (PANSS, GAF-F, S)	●					●	●	●	
当事者・家族満足度評価						●	●	●	

(1) 同意取得前

- 1) 患者基本情報（カルテ番号、患者イニシャル、性別、生年月日、人種、入院・外来の別、身体合併症、既往歴、生活歴、現病歴、非特異的な精神症状の初発時期、精神病の初発時期、ECT・TMSの既往、通院先・主治医氏名など）
- 2) 病名告知の有無と、その内容
- 3) JART（病前IQの推定のため）
- 4) 頭部CTもしくはMRI（脳器質病変の除外のため）。365日以内に行っていれば、その結果を代用可能とする
- 5) 血液検査（身体疾患の除外のため）。30日以内に行っていれば、その結果を代用可能とする

(2) 開始日

- 1) 自覚評価尺度（WHO-QOL26）
- 2) 他覚評価尺度（PANSS、GAF-F,S）

(3) 介入期間

- 1) CM介入群に対して、CMを中心とした包括的な早期支援・治療を行う
- 2) ケースマネジメント介入回数、アウトリーチ回数・時間の記録
- 3) 外来診療回数の記録
- 4) 自覚症状および他覚所見の確認
- 5) 有害事象と副作用の確認

(4) 介入期間終了日（第一次エンドポイント）

- 1) 患者基本情報（登録後の再入院回数、登録後の自傷行為の有無、登録後の自

殺企図の回数、現在の生活状況、就労・就学の有無など)

- 2) 自覚評価尺度 (WHO-QOL26)
- 3) 他覚評価尺度 (PANSS、GAF-F,S)
- 4) 治療満足度 (本人および家族)
- 5) 診療報酬明細書・調剤報酬明細書

(5) 追跡期間

- 1) 外来診療回数の記録
- 2) 自覚症状および他覚所見の確認
- 3) 有害事象と副作用の確認

(6) 追跡期間18カ月経過日 (第二次エンドポイント)

- 1) 患者基本情報 (登録後の再入院回数、登録後の自傷行為の有無、登録後の自殺企図の回数、現在の生活状況、就労・就学の有無など)
- 2) 自覚評価尺度 (WHO-QOL26)
- 3) 他覚評価尺度 (PANSS、GAF-F,S)
- 4) 治療満足度 (本人および家族)
- 5) 診療報酬明細書・調剤報酬明細書

(7) 追跡期間終了日 (第三次エンドポイント)

- 1) 患者基本情報 (登録後の再入院回数、登録後の自傷行為の有無、登録後の自殺企図の回数、現在の生活状況、就労・就学の有無など)
- 2) 自覚評価尺度 (WHO-QOL26)
- 3) 他覚評価尺度 (PANSS、GAF-F,S)
- 4) 治療満足度 (本人および家族)
- 5) 診療報酬明細書・調剤報酬明細書

(8) 各臨床指標・検査項目の説明

- 1) JART^{9, 12}

本指標は熟語の音読課題50問から構成され、施行時間は平均5分である。本来は認知症患者の病前IQを推定するために開発され、知的機能の低下が病気によるものなのか、もともと能力が低かったのかを推定することができる。現在は統合失調症にも応用されるようになった。英語圏ではNational Adult Reading Testという同等の試験が広く用いられている。

- 2) WHO-QOL26

本指標は自記式5択26項目から構成され、施行時間は平均5分である。被験者の主観的幸福感、生活の質を数値化することができ、異文化間でも結果の比較が可能なものとなっている。平均点数のほかに、身体的領域、心理的領域、社会的関係、環境領域といった4つの領域に分けて評価することもできる。

3) PANSS¹³

本指標は医療者採点による7択30項目から構成され、面接時間は平均30分である。統合失調症患者の精神状態を全般的に把握するために用いられる。総合得点のほかに、陽性症状尺度、陰性症状尺度、総合精神病理尺度といった3つの領域に分けて評価することもでき、また、いくつかの因子分析によって、陽性、陰性、解体、興奮、情動といった5つの因子に分けても評価することができる。

4) GAF、GAF-F、GAF-S¹⁴

本指標は医療者採点によって、精神的健康と病気という1つの仮想的な連続体に沿って、被験者の心理的、社会的、職業的機能を0～100で点数化するものである。GAF-Fは社会機能を、GAF-Sは精神症状を0～100で評価し、両者の低い点数をGAFとして採用する。

5) 就学・就労率

6) 寛解率

7) 再発率

8) 治療中断率

9) 自傷行為・自殺企図率、自殺既遂率

10) 外来診療回数

11) 直接費用、間接費用

(9) 各評価者の質的担保

PANSSおよびGAF、GAF-F、GAF-Sに関しては各評価者間で評価のばらつきが出ることがあり、年1回以上、同一症例に関して上記評価尺度を用いて評価し、評価者間妥当性を測定し、検討しなければならない。

9. 中止・脱落基準

試験責任（分担）医師は、中止・脱落基準に該当する場合には、当該者の試験を中止するとともに、中止・脱落手順に従い対応し、症例報告書に必要事項を記載する。

(1) 中止基準

- 1) 対象疾患または併存障害の悪化により、試験責任（分担）医師が試験継続不可能だと判断した場合
- 2) 身体合併症により、試験責任（分担）医師が試験継続不可能、もしくは2ヶ月以上の入院治療が必要だと判断した場合。ただし、身体合併症にかかわる主治医が継続を認めた場合はその限りではない
- 3) 有害事象の発現により、試験責任（分担）医師が試験継続不可能と判断した場合
- 4) 試験開始後、本試験の対象として不適格であることが判明した場合

- 5) 試験開始後に、必要な検査または調査が実施できないことが判明した場合
- 6) 試験全体の中止または中断、試験実施医療機関での中止または中断に該当する場合
- 7) その他、試験責任（分担）医師が試験の継続が好ましくないと判断した場合（不測の事態等により中止する場合を含む）

（2）脱落基準

- 1) 被験者または代諾者が同意を撤回した場合
- 2) 被験者または代諾者が中止を希望した場合
- 3) 試験開始後、社会的・地理的条件により、3か月以上診療が空いてしまったり、CM介入群において介入期間にCMが1か月以上連絡が取れなくなってしまう場合

（3）中止・脱落手順

- 1) 試験責任（分担）医師は、試験期間中に被験者の試験を中止する場合、当該者および代諾者に速やかにその旨および理由を説明する。また、被験者および代諾者から中止の申し出がなされた場合には、可能な限り理由を確認する。
- 2) 試験責任（分担）医師は、試験を中止する場合、可能な限り中止時に規定されている所定の検査等を実施する。
- 3) 試験責任（分担）医師は、症状の悪化や有害事象の発現など安全性上の問題により試験を中止する場合には、当該者に適切な処置を施す。発現した有害事象のうち、試験責任（分担）医師が臨床上問題とならない程度まで回復していないと判断した場合は、臨床的に追跡の必要がないと判断した時点まで追跡調査を行う。
- 4) 試験責任（分担）医師は、重篤な有害事象の発言により中止する場合には「10. 有害事象発生時の取り扱い」に準じ、試験実施医療機関の長に報告する。
- 5) 試験責任（分担）医師は、試験全体の中止、または試験実施医療機関における中止は「12. 試験の終了、中止、中断」の手順に従う。

（4）中止・脱落後の調査

試験責任（分担）医師もしくは調査担当者は、前観察期間・追跡期間、および通常治療群における介入期間の期間中に来院しなくなった被験者について、当該者および代諾者に対して電話、Fax、手紙、インターネット、居宅訪問等により、来院しなくなった理由、有害事象の有無等について確認を可能な限り行い、調査結果をカルテおよびケアプラン表に記載しなければならない。

10. 有害事象発生時の取り扱い

（1）有害事象発生時の被験者への対応

試験責任（分担）医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテおよびケアプラン表に齟齬なく記載する。また、試験治療を中止した場合や、有害事

象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

有害事象とは、被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも当該試験治療との因果関係が明らかなもののみを示すわけではない。

報告の対象となる有害事象は、以下のものをいう。

- 1) 試験期間中の全ての重篤な有害事象
- 2) 試験終了（中止）後に試験治療との関連性が疑われる重篤な有害事象

（2）重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象を確認した場合は、試験と重篤な有害事象の因果関係の有無にかかわらず、試験責任（分担）医師は、重篤な有害事象報告書（別表5）にしたがって、他施設の試験実施医療機関の責任医師に報告する。報告の期限については15日以内とする。

重篤な有害事象とは、試験治療が行われている期間中に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものをいう。

- 1) 死亡
- 2) 死亡の恐れ、すべての自殺企図
- 3) 永続的または顕著な障害若しくは機能不全に陥る行為
- 4) 1) から3) に準じて重篤。即座に生命を脅かしたり、死や入院には至らなくとも、他者を危機にさらしたり、「死亡」「死亡の恐れ」「永続的または顕著な障害若しくは機能不全に陥る」ような結果に至らぬように処置を必要としたりする重大な事象の場合に該当する。例えば、過量服薬のために救命処置を受ける、リストカットのため縫合処置を受ける、などが該当する。

なお、本研究は長期にわたり、再発による入院が高頻度に発生することが予想され、再入院率も副次的評価項目となっている。よって、再発などの精神病の経過の中で発生した新規入院および入院期間の延長に関しては、重篤な有害事象とせず、報告の義務を負わないこととする。

（3）重要な有害事象の報告

試験責任（分担）医師は、試験実施医療機関の長に有害事象名、程度、処置、転帰および試験治療との因果関係等に関する情報について報告する。

（4）その他の有害事象

試験責任（分担）医師は発現したすべての有害事象に関して、8.（3）5）および（5）3）に基づき、有害事象名、発現日、程度、重篤度、処置の有無、転帰、転帰日、試験治療との因果関係に関する情報についてカルテに記載する。

11. 実施計画書からの逸脱の取り扱い

試験責任（分担）医師は、研究代表者の事前の合意および倫理委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

試験責任（分担）医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任（分担）医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理委員会に提出し、研究代表者、倫理委員会および病院長の承認を得るものとする。

試験責任（分担）医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

12. 試験の終了、中止、中断

（1）試験の終了

各施設での試験の終了時には、試験責任医師は研究代表者に試験が終了したことを報告する。

（2）試験の中止、中断

倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。また、以下の事項に該当する場合、試験責任医師は他機関の研究代表者らと試験実施継続の可否について検討する。

- 1) 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき
- 2) 被験者のリクルートが困難で、予定症例を達成することができないと判断されたとき
- 3) 予定症例数または予定期間に達する前に（中間解析等により）試験の目的が達成されたとき
- 4) 倫理委員会により実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき

13. 試験実施期間

平成22年3月1日から平成25年2月28日（登録締切23年9月30日）

14. データの集計および統計解析方法

（1）データの収集・集計方法

同意取得前、および開始日以降の他覚評価尺度以外に関しては、試験責任（分担）医師が収集し、所定の記録用紙に保存し、その概要を各施設のパソコンもしくはコンピューター割付システムに保存する。また、可能な限り当該検査結果をコピーする。

本試験は単盲検試験であるため、開始日以降の他覚評価尺度（8.（4）3）、（6）3）、および（7）3））の測定に関しては、当該者の治療に直接関与しておらず、どちらの群に

割付られているか知りえないトレーニングを受けた評価者が評価することとする。

評価者は通常、治療者と当該者に関する情報をやり取りすることはないが、治療者でなければ知りえない情報が評価に影響しうる場合は評価者にその情報を伝えなければならない。また評価者が評価の時点で知りえた、重篤な有害事象につながる事実（重篤な希死念慮など）等を治療者に伝えなければならない。

6（5）に基づくケースマネジメント会議およびケースマネジメント合同会議では、単盲検試験の性格を十分理解し、治療に直接関与していない医療者に割付が知りえないように配慮して発表する。

データはすべて各施設における倫理委員会で定められた方法により、個人情報の取り扱いに十分注意しながら保存する。また、試験終了後および中間解析のために各施設のデータを統合する必要がある場合は、個人が特定できない形に変換した後でやりとりする。

（2）統計解析方法

1）開始時点の臨床指標に関する解析

同意取得前の患者基本情報および開始日の自覚評価尺度および他覚評価尺度を用いて、性別、年齢、過去の入院回数・期間、身体合併症の有無、同居者の有無・人数、DUI、DUP、病前IQ、WHO-QOL26値（サブドメインも含む）、PANSS値（サブドメインも含む）、GAF値、GAF-F値、GAF-S値に関して、両群の同等性をカイ二乗検定もしくはt検定を行い検討する。

また、開始時点で特定の臨床指標同士が何らかの関係性を示しているかどうか検討するために、Pearson積率相関係数を用いて解析を行う。

各解析の有意水準は $p < 0.05$ とする。

2）中間解析

全体の目標症例数の半数が第一次エンドポイントに達したところ、全体の目標症例数の半数例が第一次エンドポイントに達したところで、キーオープンとして中間解析を行う。主要評価項目に関して2群を比較したt検定を行い、有意水準が $p < 0.005$ もしくはEffect sizeが1.0を超えた場合は、試験を有効中止とする。

また、副次的評価項目の中で、第一次エンドポイントにおける就労・就学率、再入院率、治療中断率、自傷行為・自殺企図率に関しては本人の予後にきわめて影響するため、各中間解析において主要評価項目の非劣性が認められ、かつ上記の副次的評価項目のうち一つでも有意水準が $p < 0.005$ もしくはEffect sizeが1.0を超えた場合は、試験を有効中止とする。

有効中止となった場合は、速やかに各実施施設に報告し、通常治療群にも残りの期間で、CM群と同様の治療を開始する。

3）各エンドポイントによる解析

各評価項目に関して、t検定を用いて解析を行う。また、評価項目が、開始時点の特定の臨床指標と関係しているかどうか、Pearson積率相関係数を用いて解析を行う。各解析の有意水準は $p < 0.05$ とする。

4) 中止・脱落症例、欠測値などの取り扱い

中止・脱落症例に関しては、データが存在するところまで解析するものとする。但し、9. (1) 1) に基づく同意を撤回した場合に関しては、症例そのものを解析から除外する。また、治療中断率に関しては、脱落症例のうち中断によるものを加えて解析する。

欠損値に関しては、データごとに解析から除外するものとし、症例そのものは除外しない。

15. 目標症例数および設定根拠

全体の目標症例数は150例とする。

設定根拠として、Craigらによれば、144名の初回もしくは第2回エピソード精神病患者を対象としたRCT研究によって、早期介入サービス群（介入群）では18か月後の再入院率の低下およびGAF値の改善を認めたという報告がある³⁻⁴。この報告から算出されたEffect sizeはそれぞれ0.46であり、有意差0.05、検出力0.8とした場合のNNTは150、96である。

16. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

(1) 人権への配慮（個人情報保護）

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コードを用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

(2) 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時は、速やかに適切な診察と処置を行う。通常治療群においては、中間解析によって有効中止となった場合、ただちにその結果を当該者に公表し、CM介入群と同様の治療を開始できるようにする。研究開始後も安全に実施するうえで必要な情報を収集し、検討する。必要に応じて研究計画を変更する。

17. 患者の費用負担

臨床で行われているものを用いての研究であり、該当施設で通常に行われている診療行為は、保険診療もしくは自立支援費の範囲で行う。CMによる介入行為のすべては被験者に費用を負わない。CMの人件費、アウトリーチのためにかかった交通費、自転車購入費等の実費は、厚生労働省科学研究費補助金より支払う。CMの介入によって受診回数増加による交通費等の負担が増加することが予想されるが、CMによる治療の一部はすでに通院集団精神療法、精神科訪問看護・指導料として保険収載されており、CMの介入による治療費請求は一切行わないことにより相殺することとする。企業等からの資金・装置等供与は無い。本研