

表3-2 逸脱中止件数表

種別	内容	累積件数
治療不十分	セルトラリン100mg群施設で第3週までに100mgに到達しない	●
	ミルタザピン変薬群で第7週までにセルトラリンがゼロでない	●
治療逸脱	プロトコル10.1.①Step IおよびStep IIで許容されない併用療法を行った	●
	②第3週のランダム化は第3週プラス2週間まで許容するが、その範囲でもランダム化できなかった場合。「第3週での割り付け不可」を含む	●
	③Step Iでまったくセルトラリンを飲めないことが判明した場合	●
	④Step Iで患者が躁転した場合	●
	⑤Step IIまたはIIIで患者が躁転、あるいは診断が統合失調症、認知症などが判明した場合	●
介入からの同意、撤回または中止	プロトコル10.2.①本人が介入の中止を希望した場合	●
	②下記に定義する「重篤な有害事象」が発現し、継続投与が困難と判断された場	●
	③「重篤な有害事象」には該当しないが、何らかの理由で、試験薬の継続投与のベネフィットよりもリスクが大きいと担当医師が判断した場合	●
	④妊娠していることが分かった場合で、服薬継続のリスクがベネフィットより大きいと担当医師が判断した場合	●
	⑤その他、試験担当医師が継続投与を不相当と判断した場合	●
評価からの同意撤回または中止	プロトコル10.3.①患者が(試験薬の継続投与の有無にかかわらず)定期評価への同意を撤回した場合	●

表4 予期しないグレード2及びグレード3の有害事象

医療機関ID	症例ID	発生年月日	内容	対応
K01	K01001	第9週	なし	
K01	K01001	第25週	なし	
K01	K01002	第9週	なし	
K01	K01002	第25週	なし	
K01	K01003	第9週	なし	
K01	K01003	第25週	なし	
K01	K01004	第9週	なし	
K01	K01004	第25週	なし	
K01	K01005	第9週	なし	
K01	K01005	第25週	なし	
K01	K01006	第9週	なし	
K01	K01007	第9週	なし	
K01	K01008	第9週	なし	
K02	K02001	第9週	なし	
K02	K02001	第25週	なし	
K03	K03001	第9週	なし	
K03	K03001	第25週	なし	
K05	K05001	第9週	なし	
K05	K05001	第25週	なし	
K05	K05002	第9週	なし	
K05	K05002	第25週	なし	
K05	K05003	第9週	なし	
K05	K05003	第25週	なし	
K05	K05004	第9週	なし	
K05	K05004	第25週	なし	
K05	K05005	第9週	なし	
K05	K05005	第25週	なし	
K05	K05006	第9週	なし	
K05	K05006	第25週	なし	
K05	K05007	第9週	なし	
K05	K05007	第25週	なし	
K05	K05008	第9週	なし	
K05	K05009	第9週	なし	
K06	K06001	第9週	なし	
K06	K06001	第25週	なし	
K06	K06002	第9週	なし	
K06	K06002	第25週	なし	
K06	K06003	第9週	なし	
K06	K06004	第9週	なし	
K06	K06004	第25週	なし	
K06	K06005	第9週	なし	
K06	K06005	第25週	なし	
K06	K06006	第9週	なし	
K06	K06006	第25週	なし	
K06	K06007	第9週	なし	
K06	K06007	第25週	なし	
K06	K06008	第9週	なし	
K06	K06008	第25週	なし	
K06	K06009	第9週	なし	
K06	K06010	第9週	なし	
K07	K07001	第9週	なし	
K07	K07003	第9週	なし	
N01	N01001	第9週	なし	
N01	N01001	第25週	なし	
N01	N01002	第9週	なし	
N01	N01002	第25週	なし	
N01	N01003	第9週	なし	
N01	N01003	第25週	なし	
N01	N01004	第9週	なし	
N01	N01004	第25週	なし	
N01	N01005	第9週	なし	
N01	N01005	第25週	なし	
N01	N01006	第9週	なし	
N01	N01006	第25週	なし	
N01	N01007	第9週	なし	
N01	N01007	第25週	なし	
N01	N01008	第9週	なし	
N01	N01008	第25週	なし	
N01	N01009	第9週	なし	
N01	N01010	第9週	なし	
N02	N02001	第9週	なし	
N02	N02001	第25週	なし	
N02	N02002	第9週	なし	

表5 有効性の評価(群は全てマスク)

	第0週	第1週	第3週	第9週	第25週
PHQ9 (症例数)	●	●	●	●	●
Mean ± SD	●	●	●	●	●
MEDIAN	●	●	●	●	●
Min - Max	●	●	●	●	●
PHQ9で寛解 (4点以下の症例数)	●	●	●	●	●
FIBSER(症例数)	●	●	●	●	●
BDI2 (症例数)	●	●	●	●	●
Mean ± SD	●	●	●	●	●
MEDIAN	●	●	●	●	●
Min - Max	●	●	●	●	●

大うつ病に対する新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための
大規模無作為割り付け比較試験 解析計画書 (案)

Strategic Use of New generation antidepressants for Depression

(SUN ☺ D)

Analysis Plan

主任研究者： 古川壽亮¹

統計解析責任者： 米本直裕²

1) 京都大学大学院医学研究科 健康増進・行動学分野

2) 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター
情報管理・解析部門 生物統計解析室

新規作成：2012年2月8日

改訂履歷

版	作成日	
案 1.0	2012/2/8	新規作成

目次

1. 統計解析計画書の目的
2. SUN◎D 試験の概要
 - 1) 試験の目的
 - 2) 試験デザイン
 - 3) 観察・検査項目およびスケジュール
 - 4) 主要評価項目
 - 5) 副次評価項目
 - 6) 中間解析・モニタリング集計
 - 7) 目標症例数
3. 統計解析計画
 - 3.0 用語と定義
 - 1) 割付け
 - 2) 試験薬剤
 - 3) 解析対象集団
 - 4) 評価項目
 - 3.1 登録までの経過およびデータの取り扱いの記述
 - 1) 登録までの経過
 - 2) 解析対象者
 - 3) 解析対象期間
 - 4) 解析対象データの取り扱い
 - 3.2 割付け前の患者背景
 - 3.3 登録・割付後の対象者の経過
 - 1) データ収集状況
 - 2) 中止状況
 - 3) 薬剤の服薬状況
 - 4) 併用禁止薬剤の使用状況
 - 5) 追跡状況
 - 6) 重篤な有害事象の発現状況
 - 4.3 有効性
 - 4.3.1 主要な統計解析
 - 4.3.2 副次的な統計解析
 - 4.3.3 探索的な統計解析
 - 4.3.4 感度解析
 - 4.4 安全性評価
 - 4.4.1 有害事象
 - 4.4.2 副作用
 - 4.4.3 重篤な有害事象
 - 4.4.4 評価項目の集計
 - 4.5 中間解析とモニタリング集計
5. 図表

1. 統計解析計画書の目的

統計解析計画書では、「大うつ病に対する新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験 (Strategic Use of New generation antidepressants for Depression (SUN ⊕ D))」で用いる解析対象集団を規定し、研究プロトコル 16.2 統計学的事項に記述した有効性に関する検証的な解析あるいは探索的な解析である主要な統計解析、副次的な統計解析、探索的な統計解析および安全性に関する解析について詳細を定義することを目的とする。解析の前提条件を確認する方法として行われる、記述的な集計解析、結果の妥当性を確認するための感度解析についても定めることとする。

2. SUN-D 試験の概要

1) 試験の目的

単極性大うつ病の急性期治療について、ファーストラインおよびセカンドラインでの抗うつ剤の最適治療戦略を確立する

2) 試験デザイン

評価者盲検化(医師患者非盲検化)、並行群間比較、多施設共同、無作為割り付け比較試験

3) 観察・検査項目およびスケジュール

担当者①	担当者②		ステップ I								ステップ II				ステップ III			
			第1週	(第2週)	第3週	(第4週)	第5週	(第6週)	第7週	(第8週)	第9週	第3ヶ月 (第13週)	第4ヶ月 (第17週)	第5ヶ月 (第21週)	第6ヶ月 (第25週)			
担当医師		BDI2	●	○	●	○	●	○	●	○	●	●	●	●	●			
		診断	●															
		年齢	●															
		治療歴	●															
		その他	●								●				●			
サイトCRC		説明同意と補助	●															
		治療データ	●	○	●	○	●	○	●	○	●	●	●	●	●			
中央CRC		PHQ9	●		●						●			●				
		FIBSER	●		●						●			●				
		割り付け			●													

●：必須

○：患者が来院した場合のみ収集する

4) 主要評価項目

PHQ9

5) 副次評価項目

BDI2、副作用総合評価尺度(FIBSER) 、治療継続

6) 中間解析・モニタリング集計

中間解析は研究プロトコル 16.3 中間解析 で定めるように試験の目的が達成されているかを評価する中間解析は行わない。

モニタリング集計は研究プロトコル 11.3 データモニタリングと監査 で定めた項目について集計を行う。

7) 目標症例数

全体で計 2000 例

3.統計解析計画

3.0 用語と定義

1)割付け

STEP1

50mg 群:セルトラリン初期投与量 50mg/日を目指す群

100mg 群:セルトラリン初期投与量 100mg/日を目指す群

STEP2

継続群:ファーストラインの抗うつセルトラリンを継続する群

増強群:(セルトラリンに加え)ミルタザピンを増強する群

変薬群:セルトラリンに変薬する群

2)試験薬剤

セルトラリン 一般名:セルトラリン錠 商品名:ジェインゾロフト錠

ミルタザピン 一般名:ミルタザピン錠 商品名:レメロン錠、リフレックス錠

3)解析対象集団

プロトコルの intention to treat 解析を実現するための解析対象は FAS(Full Analysis Set: 最大の解析対象集団*)として定める。そのた PPS(Per Protocol)および安全性解析対象集団を定める。

*ICH-E9 (臨床試験のための統計的原則)を参照。

FAS: 主として、主要な統計解析および副次的な統計解析の対象集団であり、登録された全対象者から、次に該当した者を除外したもの

- ① 対象者の2重登録が行われ、登録取り消しとなった場合
- ② 同意説明文書の不備などにより倫理的問題に抵触する対象者

PPS: 主として、探索的な統計解析に用いられる対象集団であり、FAS から特定の条件が満たされない対象者を除外したものとする。原則、解析の妥当性を高めるため特定の条件は群間をマスクした状態で解析前に決定する。

安全性解析対象集団:安全性に関する統計解析の対象集団であり、登録された全対象者から、次に該当する対象者を除外したもの

- ① 対象者の2重登録が行われ、登録取り消しとなった場合
- ② 同意説明文書の不備などにより倫理的問題に抵触する対象者
- ③ 試験薬剤の投与が開始しなかった者
- ④ 試験薬剤の投与が後日確認できなかった者
- ⑤ 試験薬剤の投与に適格でないことが後日確認できた者

4)評価項目

Step1

主要評価項目: 第1と第3週のPHQ9のスコアの変化(差)

副次評価項目::

- 1) 第1週の第3週のBDI2スコアの変化(差)
- 2) 第3週の寛解 (PHQ9 が4点以下)の割合
- 3) 第3週の反応(PHQ9 の50%以上減少)の割合
- 4) 第3週までの割付治療の継続の割合
- 5) 第1週から第3週のFIBSER
- 6) 第1と第9週のPHQ9のスコアの変化(差)
- 7) 第1と第9週のBDI2のスコアの変化(差)
- 8) 第9週の寛解 (PHQ9 = \leq 4)の割合
- 9) 第9週の反応(PHQ9 の50%以上減少)の割合
- 10) 第9週での割付治療継続の割合
- 11) 第9週でのFIBSER
- 12) 第1週から第9週までのC-CASA評価
- 13) 第1週から第9週までの躁病、軽躁病、混合エピソードの発生割合
- 14) 第1週から第9週までの重篤な有害事象の発生割合

STEP2

主要評価項目: 第4週と第9週のPHQ9のスコアの変化(差)

副次評価項目:

- 1) 第4から第9週までのBDI2のスコアの変化(差)
- 2) 第9週の寛解 (PHQ9 が4点以下)の割合
- 3) 第9週の反応(PHQ9 の50%以上減少)の割合
- 4) 第9週までの継続の割合
- 5) 第9週でのFIBSER
- 6) 第3週から第9週までのC-CASA評価
- 7) 第3週から第9週までの躁病、軽躁病、混合エピソードの発生割合
- 8) 第3週から第9週までの重篤な有害事象の発生割合

STEP3a

主要評価項目: 第25週まで治療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9 が4点以下)している者の割合

副次評価項目:

- 1) 第25週まで治療を継続できていてかつ反応(PHQ9 の50%以上減少)している者の割合
- 2) 第1週から第25週までの治療継続率(生存曲線)
- 3) 第1週と第25週までのPHQ9のスコアの変化(差)
- 4) 第1週と第25週までのBDI2のスコアの変化(差)
- 5) 第1週から第25週までのC-CASA評価

- 6) 第1週から第25週までの躁病、軽躁病、混合エピソードの発生割合
- 7) 第1週から第25週までの重篤な有害事象の発生割合

STEPb

主要評価項目: 第25週まで治療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9 が4点以下) している者の割合

副次評価項目:

- 1) 第25週まで治療を継続できていてかつ反応(PHQ9の50%以上減少)している者の割合
- 2) 第4週から第25週までの治療継続率(生存曲線)
- 3) 第4週と第25週までのPHQ9のスコアの変化(差)
- 4) 第4週と第25週までのBDI2のスコアの変化(差)
- 5) 第3週から第25週までのC-CASA評価
- 6) 第3週から第25週までの躁病、軽躁病、混合エピソードの発生割合
- 7) 第3週から第25週までの重篤な有害事象の発生割合

主要・副次評価項目の変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

3.1 登録までの経過およびデータの取り扱いの記述

1) 登録までの経過

5. 図表 フロー図 にそって登録までの人数を記述する。

フロー図の変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

2) 解析対象者

Step1

今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者で、セルトラリン 25 mg に対して忍容性がある者

解析対象の変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

Step2

ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった(第3週のPHQ9が5点以上) 大うつ病エピソードの者

解析対象の変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

Step3

- a. 今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者で、セルトラリン 25 mg に対して忍容性がある者
(Step1と同じ)

- b. ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった(第3週の PHQ9 が5点以上)大うつ病エピソードの者 (Step2 と同じ)

3) 解析対象期間

解析対象期間は Step1 登録後の最終追跡までの全データ。

4) 解析対象データの取り扱い

解析対象データの取り扱いは群をマスクした状態で、データ固定までにその適格性を検討する。なお、不完全データであっても臨床的に適格であれば解析に使用する。

3.2 割付け前の患者背景

Step1,2,3 ごとに群の集計を行う。度数と%、平均(標準偏差:SD)、中央値(25-75%点、最小-最大)を計算する。患者背景の項目は(社会人口的)年齢、性別、最終学歴、職業、婚姻状況、(臨床的特徴)初回エピソード年齢、過去のエピソード回数、登録時の受診、PHQ-9、BDI-II、身体的状況である。(5. 図表 参照)

患者背景の変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

3.3 登録・割付け後の対象者の経過

1) データ収集状況

Step ごと、群ごとにデータの収集状況を度数と%で記述する

2) 逸脱・中止状況

Step ごと、群ごとにプロトコル治療の逸脱・中止状況を度数と%で記述する
中止には介入中止、評価中止、登録施設の中止がある。(研究プロトコル 10)

中止の変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

3) 薬剤の服薬状況

Step ごと、群ごとに服薬状況を度数と%で記述する

薬剤の服薬状況の変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

4) 併用禁止薬剤の使用状況

Step ごと、群ごとに併用禁止薬剤の使用状況を度数と%で記述する。

併用禁止薬剤の使用状況の変数定義:
(データセット変数名が確定した時点で記載)

5) 追跡状況

Step ごと、群ごと、週ごとに追跡状況を度数と%で記述する。

追跡状況の変数定義: (データセット変数名が確定した時点で記載)

6) 重篤な有害事象の発現状況

Step ごと、群ごとに重篤な有害事象の発現状況を度数と%で記述する。

重篤な有害事象の変数定義: (データセット変数名が確定した時点で記載)

4.3 有効性

4.3.1 主要な統計解析

Step II の臨床疑問が本研究の最も主要な解析である。Step II では、セルトラリン継続群、ミルタザピン増強群、ミルタザピン変薬群のそれぞれ3つの比較において、主要評価項目である第4から第9週までの PHQ9 のスコアの変化に関して、有意に下回るかどうかを検証する。主たる解析における3つの比較において継時的な変化が等しいという帰無仮説の検定は、ITT 解析での全適格例を対象とした繰り返し測定の評価における治療効果のパラメータの検定によって行う。Step I でのセルトラリン 50mg 群と 100mg 群の割付、割付因子を考慮した変量効果モデルで行う。Step I での各割付け群およびリスク因子の交互作用の影響の検討を行う。

Step I では、施設ごとに割付されたセルトラリン 50mg 群と 100mg 群を対象者の個人レベルで比較する。主要評価項目である第1から第3週までの PHQ9 のスコアの変化に関して、有意に下回るかどうかを検証する。Step II と同様の解析を行うが、割付が施設で行われているため、施設内の相関(クラスター効果)を考慮したモデルでの解析を行う。

検定はどちらの群でも優越性が考慮されるため、両側検定で行う。有意水準は両側 5%とする。また、割付因子および影響が予想されるリスク因子で調整したモデルでの評価を行う。

(使用する統計解析パッケージとそこで使用するプロシジャ例を記載する)

4.3.2 副次的な統計解析

研究の主たる解析結果を補足し、臨床疑問の考察を深める目的で副次的解析を行う。副次的評価項目の解析は、主要な統計解析に準じて行う。

Step I から Step III におけるスコアの差については、スコアの前後差の平均を、割合の差については、リスク比、継続率の比については、ハザード比を計算し、それぞれ 95%信頼区間および P 値を計算する。副次的な解析は検出力が担保されていないので、P 値は有意水準では判断はしない。

4.3.3 探索的な統計解析

研究の主たる解析結果を補足し、臨床疑問の考察を深める目的、もしくは新たな臨床疑問の考察を目的として事後的に探索的な解析を行うことができる。探索的な解析においても事前に解析計画を作成し、解析計画書に反映させる。解析が研究の主たる目的を補足する以外の場合は、臨床疑問を明確に定義した後に、別途解析計画書を作成する。

4.3.4 感度解析

データの収集状況(データ欠測)、中止状況、割付した服薬状況、併用薬の服薬状況、対象集団違いによる結果への影響を検討するために感度解析を行う。

また主要な統計解析、副次的な統計解析でのモデルに基づいた解析の仮定を検討するためにも行う。

感度解析での変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

4.4 安全性評価

4.4.1 有害事象

報告された全ての有害事象を対象とする。

有害事象の変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

4.4.2 副作用

薬剤と関連があると報告されている事象、薬剤との関連が強く疑われると報告された事象を副作用とする。

なお予期される副作用は下記である。(研究プロトコル 12.4 より)

セルトラリン

主な副作用

悪心(18.9%)、傾眠(15.2%)、口内乾燥(9.3%)、頭痛(7.8%)、下痢(6.4%)、浮動性めまい(5.0%)等

重大な副作用

セロトニン症候群(頻度不明)、悪性症候群(頻度不明)、痙攣(頻度不明)、昏睡(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群・中毒性表皮壊死融解症(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)

ミルタザピン

主な副作用

傾眠(50.0%)、口渇(20.6%)、倦怠感(15.2%)、便秘(12.7%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(12.4%)

重大な副作用

セロトニン症候群(頻度不明)、無顆粒球症・好中球減少症(頻度不明)、痙攣(頻度不明)、肝機能障害・黄疸(頻度不明)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(頻度不明)

副作用の変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

4.4.3 重篤な有害事象

有害事象のうち、重篤なものを重篤な有害事象と定める。

重篤な有害事象の変数定義:(データセット変数名が確定した時点で記載)

4.4.4 評価項目の集計

Step ごと、群ごとに有害事象、副作用、重篤な有害事象の発現状況を度数と%で記述する。有害事象はグレード別に集計する。

群間で割合の差の検定を行い、P 値を計算する。なお、あらかじめ検出力不足が想定されるため、検定の有意水準は定めない。

有害事象、副作用、重篤な有害事象の変数定義：
(データセット変数名が確定した時点で記載)

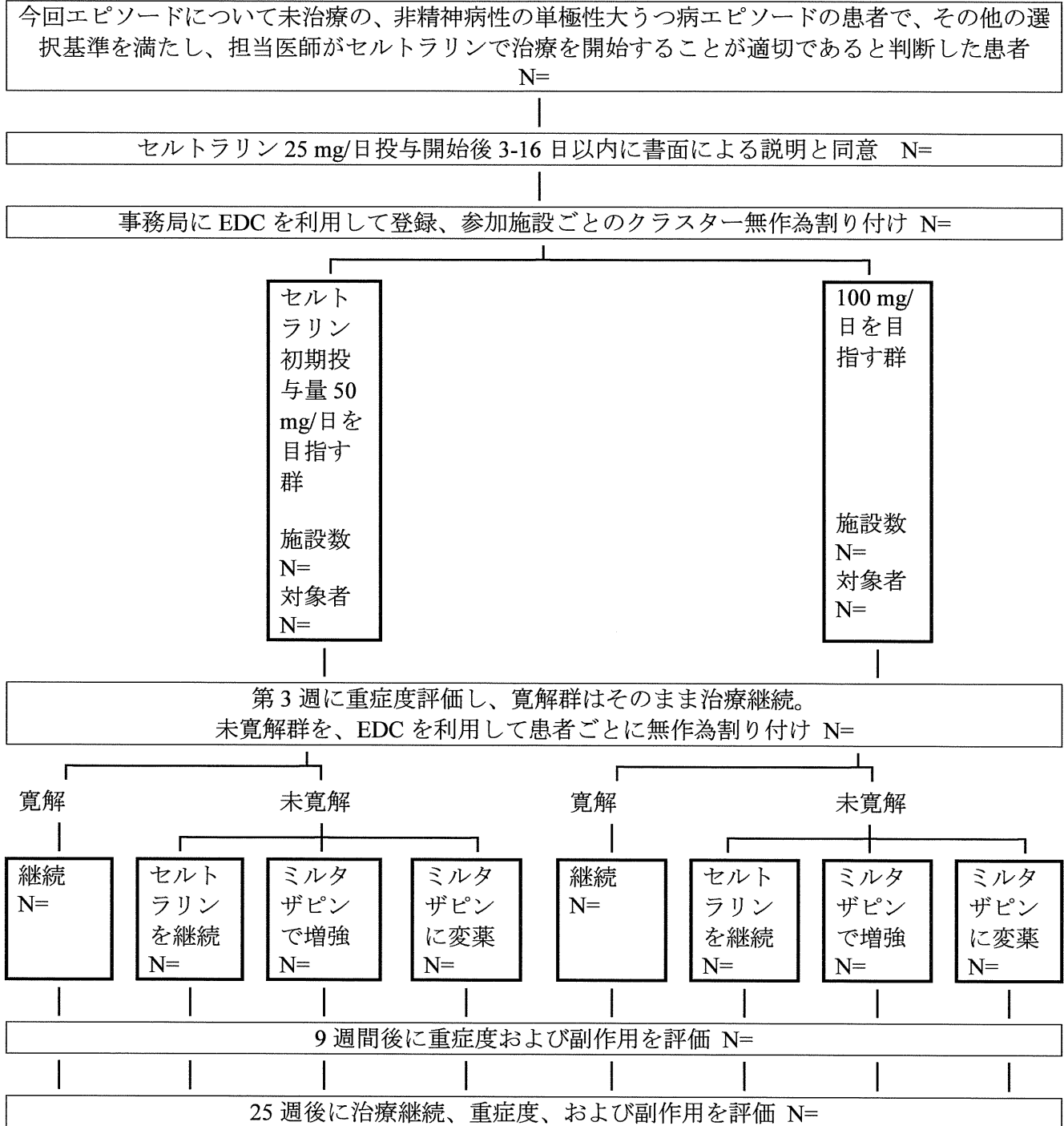
4.5 中間解析とモニタリング集計

試験の目的が達成されているかを評価する中間解析は行わない。ただし、パイロット研究の目的を達成するために、パイロット研究終了時に群間をマスクした状態での集計を行う。その際、群の比較を目的としたアウトカムの解析は行わない。

試験の進捗を確認するために、群間をマスクした状態でモニタリング集計を行う。

5. 図表

フロー図



対象者背景

STEP1, STEP2, STEP3 別

		群	群	P-値
(人口統計的変数)				
年齢	平均 (標準偏差)			
性別	N %			
最終学歴 中学校	N %			
高等学校				
短期大学・大学				
大学院以上				
職業				
婚姻状況				
(臨床的特徴)				
初回エピソード年齢				
過去のエピソード回数	中央値 (25-75%点) (最小-最大)			
登録時の受診(通院/入院)				
PHQ-9				
BDI- II				
身体的状況 なし				
あり 高血圧				
糖尿病				
...				

群: 50mg 群、100mg 群

継続群、増強群、変薬群

主要な統計解析
STEP1, STEP2

	効果の指標	95%CI	P 値
群 vs 群			

副次的な統計解析
STEP1, STEP2, STEP3 別

	効果の指標	95%CI	P 値
群 vs 群			

探索的な統計解析
STEP1, STEP2, STEP3 別

	効果の指標	95%CI	P 値
群 vs 群			

群: 50mg 群、100mg 群

継続群、増強群、変薬群

効果の指標 : (主要、副次) 評価項目の効果の指標 (リスク比、前後差の平均値の差、ハザード比、発生率比等)

95%CI: 95%信頼区間

