

- ② エピソードの持続期間は最短 2 週間でもエントリー基準は満たしますので、0.5 という入力も可能です。
 - ③ 何年も前からずっと落ち込んでいるとおっしゃる患者さんがいらっしゃいます。その場合、「2 ヶ月以上続けてほぼ元通り」という時期がもしあれば、それがエピソードの切れ目であると考えていただいて、回数を計算してください。
 - ④ 教育年数について、浪人・留年期間も含めてすべて教育年数とし入力してください。中退は、何か月通ったかによって、1 年の半分以上通学であれば 1 年として扱ってください。
 - ⑤ 身体疾患が多く、他院で大量の薬の処方を受けていらっしゃいました。他院で処方された薬も EDC に入力するのでしょうか？カルテに記載がありますので、入力することは可能です。しかし、実際には毎週毎週調べることはしていないだろうし、ベースライン以外では追い切れないと思われまます。
- ⇒▶ベースラインで身体合併症は入力していただいていますので、これ以上の情報は要りません。

第 0～1 週と第 2～3 週

- ① 第 3 週までに治療だけでなく評価への同意撤回があった場合、それ以降のデータの入力も出来ませんので、まったく空白のままです。ただし、第 9 週で C-CASA の記入と EDC 入力をするときは、同意撤回までの間に得られた情報について入力してください。
- ② プロトコル治療への同意のみの撤回の場合、あるいはそういうこともなにもなくただ単に通院されなくなった場合、
 - 1) まず、第 2 週前日の処方ですが、通院がない方の場合も、「ドクターの意図」で入力してください。典型的には、第 1 週で 1 週間分を処方されたが、その後再来院されなかったという場合、第 2 週前日の処方の欄は、第 1 週の処方のままご記入いただけますか。
 - 2) ただし、たとえば、第 1 週で 3 日分処方してそのまま再来院なしの場合は、第 2 週前日の処方としては、セルトラリンの投与量を「なし」にチェックをして、「セルトラリン以外の処方」の欄に、「通院なし」と入力してください
 - 3) いずれの場合も、その次の第 3 週の前日の処方というのには、すでにお薬が切れていることとなりますので、「セルトラリンなし」のボタンをチェックしていただき、その他の欄に「通院なし、行方不明」とか「通院なし、転居」などコメントを入れてください。（ここが第 4 週以降と少し違います。第 3 週までは空欄ということがありません。それは第 3 週まではより厳密に見たいからです）
 - 4) 同じ原則に則って、第 1 週で 2 週間分処方されていたら、その後に来院がない場合でも、第 2 週の前日も第 3 週の前日も、第 1 週の処方の通りに入力していただくということになります。
 - 5) 以上の取り決めだと、通院のブランクが許容されないことになり、第 3 週以降の「7 日までは服薬が継続していたとみなす」とは違っています。第 3 週までは厳しく解釈して、1 日でもブ

ランクであれば（例えば、第3週来院予定日に1日でも遅れてしまって処方が切れれば）、第2週前日や第3週前日はセルトラリンを「なし」にチェックしてください。「セルトラリン以外の処方」の欄には、「処方が切れてから2日遅れて受診」などと入力しておいてください。

- ③ 第3週目で同意撤回された場合のEDC入力は、どのように行えばよろしいでしょうか。継続症例と同様に全て入力してよろしいでしょうか。また、中止日を入力する項目はございますでしょうか。

⇒▶入力は第3週でランダム化されてプロトコル治療を継続した症例と同様に入力していただけますか。BDIも同様です。

しかし、このままでは第3週でランダム化して継続した場合と、ランダム化できず（来院できないとか、時間外になるとか、同意撤回されるとか）評価を継続した場合とが、区別されない危険性があります。そのため、EDC上は、サイトCRCは1) 2)に入力してください。

1) プロトコル治療からの逸脱または中止後の電話評価のため、患者さんの様子や脱落理由（推測でも）を記入するコメント欄をメインメニューのコメント一覧に用意しましたので、患者さんの個人情報に当たらない範囲で記入してください

2) 第3週のランダム化の横にチェックボックスで「割付できず」というボタンを用意しましたので、こちらは中央CRCが入力します。ただし、割付に必要なデータが入力されていない場合は、このチェックは入力できません。

第4～25週

- ① 第4～25週目の入力なのですが、来院のなかった週は、（たとえば第4週、第6週）全く空欄で良いですか？それとも、カルテ等を読んで服薬が推測できれば、記入したほうが良いですか？

⇒▶原則は、担当医が処方した期間から判断して、担当医が意図した処方、つまり飲んでいて欲しいと思われる処方内容を、来院のない週でも処方が切れるまで入力する。

・来院予定日に来院されず、処方期間から薬がきれたと思われる場合で、且つ、患者様が内服しているかいないか情報がない時は、来院予定日よりあとの来院のない週はセルトラリン、ミルタザピンの欄は空欄として、「セルトラリンとミルタザピン以外の処方」にコメントとして「通院なし、服薬状況不明」などを入力。ただし、第4～25週は処方の途切れは7日まではOK（第3週までは途切れは許されない）

・来院予定日に来院されず、あとから来院されて、内服していなかったことが判明し、そのことを担当医も把握した時は、来院予定日よりあとの来院のなかった週はセルトラリン「なし」、ミルタザピン「なし」で入力

具体的に言いますと、たとえば、第5週でセルトラリン100ミリ、ミルタザピン15ミリの処方を2週間分もらわれたとしましょう。その場合、

1) 第6週および第7週の前日のところにはセルトラリン「100ミリ」、ミルタザピン「15ミリ」で入力をしていただきます

が、その後、

2) 第7週に来院されてまったく同じ処方を2週間もらったという場合は、第8週の前日の欄にも、第9週の前日の欄にもセルトラリン「100ミリ」、ミルタザピン「15ミリ」で入力していただけますか

3) 第7週で来院されたが、医師の判断でまったく処方になかった場合は、第8週の前日の欄にも、第9週の前日の欄にもセルトラリン「なし」、ミルタザピン「なし」で入力していただけますか

4) 第7週に来院されず、以後ずっと来院がなくて、実際には飲んでいないかも知れないし、ひょっとして転院したかもしれない場合は、第8週の前日の欄にも、第9週の前日の欄にもセルトラリンやミルタザピンは空欄とし、その他の処方の欄に「通院なし」などと入力してください

5) 第7週に来院されず、数日後に来院。この場合、薬は数日切れていたことにはなりますが、その来院日が7週の範囲内の来院であった場合、おおよそ処方が続いていたと考え、「第5週に2週間分処方したとおりのお薬を（実際には数日ずれている）第7週相当の来院日の前日に飲んでおられた」という記入にしてください。この「数日」のブランク期間の許容範囲は7日までとします。つまり、ちょうど翌週の来院ならばその前の処方が続いていたとして、翌週プラス1日以降の来院ならば服薬は続いていたという扱いになります。

6) しかし、第7週に来院がなかった後、その後第8週プラス1日以降に来院をされた場合は、第8週の前日の欄などにはセルトラリン「なし」、ミルタザピン「なし」、その他の処方の欄に「通院なし」で入力してください。ただし、カルテに例えば他院で処方を受けてもらっていましたなどという明らかな記載があった場合のみ、その内容を入力してください。

② つまり、上記の例で言いますと、第5週基準日に受診し14日処方され、その後来院がなくなった場合、第6週前日と第7週前日は第5週時に処方の薬を入力できますが、第7週に来院がなくて、

1) 第8週の基準日に来院があれば、ブランク期間が7日までなので第5週の処方を入力していただけますが、

2) そこで来院がなく、第8週の基準日プラス1日で来院があっても、第8週の前日はセルトラリンやミルタザピンの欄は「なし」、その他の処方の欄に「通院なし」と記入していただくことになります。

3) その後、たとえば第9週の基準日に来院があれば、第8週の前日も第9週の前日も、セルトラリンやミルタザピンの欄は「なし」、その他の処方の欄に「通院なし」となります

③ 来院はないが受診と受診の間で処方内容が変わるように指示が出ている場合、医師の処方通りに患者さんが飲んだとして、該当の基準日の前日がどのような服用になるか、でご記入いただけますか

④ ドクターは（たとえば）ジェイゾロフト 100mg/日で投与しているつもりだが、患者さんから実は半分しか飲んでいませんと言われたとき

==⇒あくまでドクターの処方意図通りでEDC入力してください。（最近ほとんどないと思いますがまれにドクターがいわゆる倍量処方している場合があります。2週間分の処方だけど、患者さんには半分ずつ飲んで4週間持たせなさいと指示している場合です。その場合も、ドク

ターの意図に従って、つまりこの場合はジェイゾロフト 50 mg/日を入力してください。医師の処方箋の意図は、カルテを見ていただければ大体分かりますし、もちろん、ドクターに直接聞いていただいてもよいです。一方、ドクターがきちんと 100mg を 2 週間ずつ処方しているのに、患者さんが自己調整して 50mg にしているときは、ドクターの処方意図通り 100mg で入力してください)

- ⑤ 第 3 週の割り付けが、-4 日から+14 日まで可となっています。そのため、実際には第 4 週あるいは第 5 週という日付に、第 3 週の割り付けをしている患者さんがいらっしゃると思いますが、その場合は、

「第 3 週前日」とは、割り付けをした日の前日（つまり第 1 週から言えば実際には第 4 週や第 5 週目くらいになってしまう日）として

「第 4 週前日」や「第 5 週前日」が、もし、実際に第 3 週の割り付けをするよりも前の日付になってしまう場合は、そこは空欄にしておいてください。

第 3 週の割り付けをした日が、第 3 週基準日と第 4 週基準日の間であった場合、「第 3 週前日」とは、実際に割り付けをした日の前日として記入し、「第 4 週前日」は、そうすると第 3 週の処方内容を入力していただくことになります。

- ⑥ 逆に第 3 週の割り付けが基準日より早くにされた場合、第 4 週や第 5 週は、割り付けの日から数えるのではなく、同意取得の日から数えた基準日を使ってください。

- ⑦ また、途中で患者さんが来院されなくなった場合、もう薬を飲んでいないのかひょっとして他院でもらうようになったのかは当のクリニックでは知りようがない場合が多いと思います。一方、FIBSER や、また経過質問票で、中央 CRC は薬の服用の経過を聞きます。サイト CRC さんは、この中央評価による情報はまったく知らない状態で、クリニックで分かる範囲でデータ入力していただけますか。（中央の CRC さんの電話評価でも、いちいちクリニックに問い合わせるのではなく、あくまで患者情報として入力をしていただくようにしています）

- ⑧ 第 3 ヶ月（第 13 週）は、前後 2 週間、合計 4 週間のあいだに評価をしていただいたらよいのですが、この間に 2 回来院がありそうな患者さんの場合、

1) データエントリーは、第 13 週の日が一番近い日のデータを入れていただけますか（各画面上の「日程表」ボタンの第 3 か月の日付をご参照ください）

2) さて、BDI2 を 1 回実施のみでよいのか、2 回実施にするのか、ですが、

2-1) 3 月 3 日にいらっしゃるだろうからと思って 2 月 17 日に実施しなかったら 3 月 3 日はいらっしゃるなかったという可能性もありますので、2 月 17 日に実施してください

2-2) その上で、3 月 3 日にいらっしゃったらやはり実施して、なるべく 3 月 3 日に近いデータを教えてください。ただし、その場合、同月であれば料金は発生しませんが、月をまたぐと 3 割負担で 240 円の負担になります。自立支援がない方の場合負担に感じられる方もあるかも知れません。その場合はクリニックとご相談していただいて 1 回のみ施行するというように良いと思います。

- ⑨ 13 週以降は、評価日に近い日を入力すること。と、教えていただきましたが、例えば、評価日が 3/15 で、診察が 3/8 と 3/22 にある場合どちらを取るべきですか？

⇒▶理論的にはどちらでも良いのかもしれませんが、欠損を防ぐために早いほうを（つまりデータが得られたらすぐそれを）入力してください

- ⑩ C-CASA 報告用紙の上から2つ目、「現時点で通院は継続していますか」について第3週6月18日受診以降ご来院がなく、本日7月25日に来院された患者様は、はい・いいえ どちらに該当しますでしょうか。

⇒▶「いいえ」です。数週間以上治療期間があつて、そのあいだに数日から1週間間があくことがあつても、それはふつう通院を続けているうちでしょうが、何週間か間があれば、通院は続いていない（けれども久しぶりに来院された）と理解されます。

では、その閾値は何日かと聞かれると・・・治療期間のうちの25%程度までは薬が切れていても（通院が途切れていて、きちんと飲んでいれば手許に薬がないはずの期間）許容範囲と考えましょう。9週目なら、第0週～9週評価日までで2週間まで；25週ならば、第0週～25週評価日までで6週＝1ヶ月半まで。

したがって、たとえば、2週間処方で、7日遅れで通院。このような通院パターンを続けられると、EDCお薬の表には、処方を入力しますが、通院ボタンは、「通院なし」のラジオボタンチェックをすることになります。

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・割付け後の対象者の経過
 - 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か月 (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)

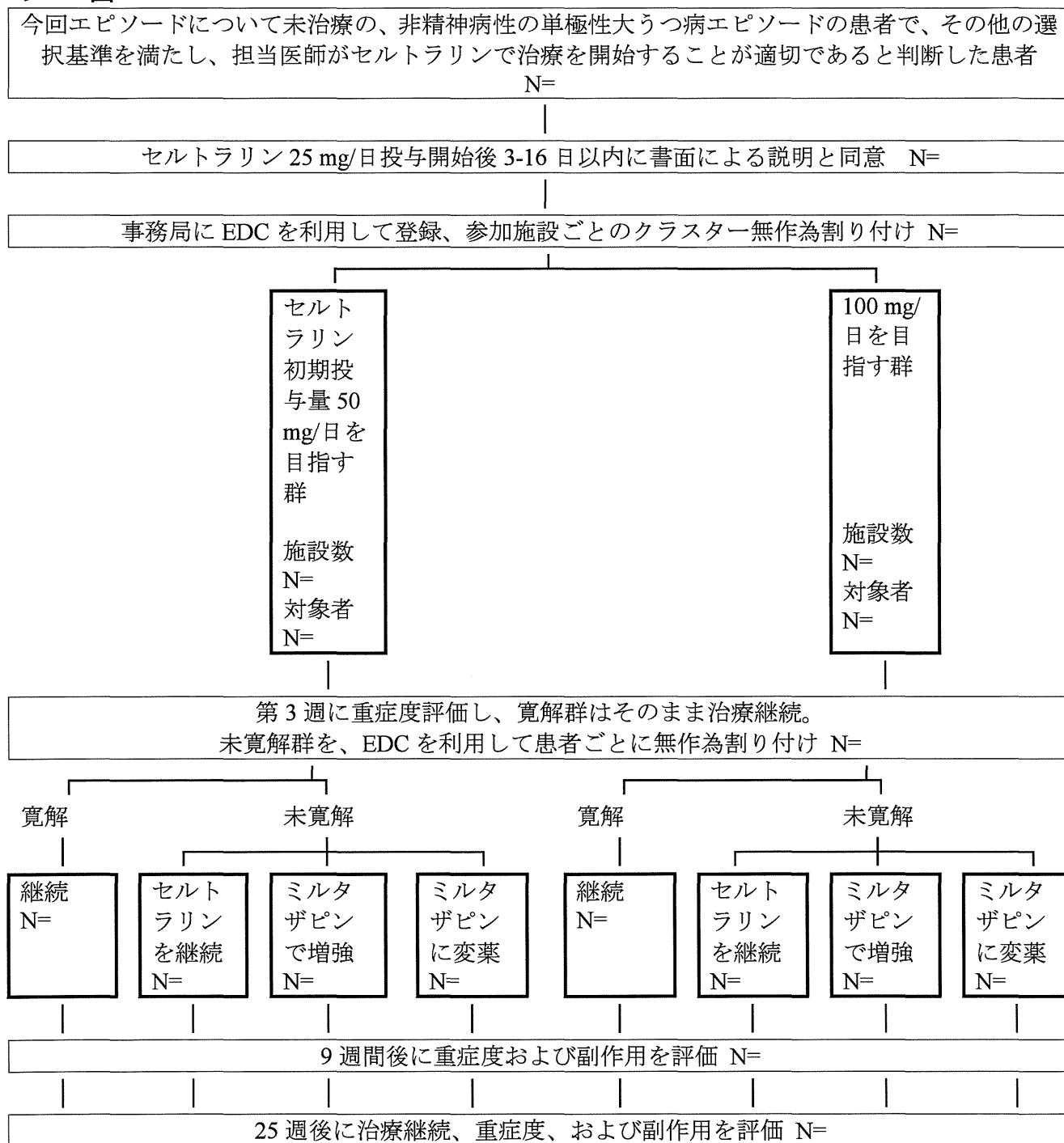
4.5 中間解析とモニタリング集計

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