

7. 治療計画

7.1. 用法・用量

- ・ CBT 治療開始前のインテイク面接終了後にすみやかに症例登録（通常は 1 週間以内に終了）を行った後に開始する。

A：通常治療

- ・ 対象者は各医療機関において、精神的問題に対する通常治療（7.3.併用療法参照）を受け、これに加えて CBT による治療を受ける。

B：セラピストのトレーニングと CBT の質の確保

- ・ すべてのセラピストは、病院や相談施設での臨床経験が 3 年以上ある心理士あるいは精神科医である。セラピストは、指定の 2 日間のワークショップを受講済みであり、その後はトライアル期間中に定期的なスーパービジョンを受ける。
- ・ 研究期間中にセラピストは合同のスーパービジョン研修を受ける
- ・ すべてのセッションはテープ録音される。
- ・ 各セッションの CTS（Cognitive Therapy Scale）を各セラピストは自己評価する。
- ・ 各セラピストのフィデリティは、各セラピストの 2 回のセッションの録音テープを治療に参加していない評価者が独立で CTS にもとづいて評価する。

C：CBT の期間、頻度、セッションの時間

- ・ CBT は 6 ヶ月間の期間で最大 25 回実施する。
- ・ 各セッションは約 50 分とするが、精神状態に合わせて面接時間を変更することは可能とする。
- ・ 最初の 1 ヶ月は原則 1 週間に 1 回のセッションを実施し、それ以降は 1~2 週間に 1 回の頻度をめどにセッションを行う。ただし、セッションの頻度や時間は、被験者個人の精神状態と、個々の被験者やセラピストの間の取り決めに応じて柔軟に実施する。
- ・ 6 ヶ月以降は、被験者の希望に応じて 1 ヶ月に 1 回以上の間隔をあけたブースターセッションを 12 ヶ月目まで最大 6 回実施することを可能とする。
- ・ セッションのキャンセルがあった場合には、セラピストは被験者と電話連絡を行い、次の予約について相談する。

D：CBT のガイドライン

CBT については、French と Morrison のテキスト（統合失調症の早期発見と認知療法）とわが国での使用に合わせた本研究での実施ガイドライン（別紙）に基づく。治療ガイドラインには、認知療法尺度改訂版（CTRS）、ARMS の認知療法アドヒアランス尺度（CTARPAS）を含む。

E : CBT セッションの全体の流れの概要

I 1～3 回目 : アセスメントと治療関係の構築

目標

- ① 本人および家族との信頼関係の構築
- ② 本人のニーズの把握、抽出、整理→問題リストの作成
- ③ 概念化（共有できる範囲、簡便なものでも構わない）
- ④ ノーマライジングと心理教育（基本的部分）
- ⑤ 必要に応じたケース・マネジメントやアドバイス

II 4 回目以降 : 概念化と問題リストに応じた介入

- ① フォーミュレーションを深める・症状の理解と対処
- ② 各精神症状に対する対応 : 精神病様症状、うつ、社交不安、強迫、パニック、意欲低下、陰性症状
- ③ 情報の収集と心理教育
- ④ 必要に応じたケース・マネジメントとアドバイス
- ⑤ 用いられる主な技法の例
 - A : 行動活性化、B : 問題解決技法
 - C : 認知再構成 : 代わりの選択肢の考案、メリット・デメリット法、支持する証拠と反対の証拠探し
 - D : 中核信念・私は人と違っている、E : メタ認知的信念
 - F : 安全行動・行動実験、G : 人間関係を見直す・社会的孤立に取り組む
 - H : アサーション・トレーニング、I : 対処法の検討/リラクゼーション法

III 終了前の 1～2 回

概念図の作成とブループリントの作成

振り返りの作業

今後のストレス対策と再発予防

7.2. 治療変更規準

- ・ 本研究では、参加者の精神症状の悪化により CBT が実施不可能となった場合には、担当医の判断により CBT を中止とする。
- ・ 精神病に移行した場合であっても、参加者本人と担当医およびセラピストの 3 者の合意により CBT が実施可能であれば、CBT を継続することは可能とする。
- ・ 本研究では、参加者の精神症状が悪化した場合には、研究期間内であればセッションの延期を可能とする。
- ・ 研究代表者は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。
 - ✓ CBT 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。

- ✓ 倫理委員会により、実施計画等の変更があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき。
- ✓ 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。

7.3. 併用療法、支持療法

通常治療は、精神科医による 15～30 分程度の本人および家族への診察と各施設で利用可能な精神保健福祉士などによる一般的な相談などとする。心理士によるカウンセリングなどは含まれない。ただし、臨床的に必要と判断された場合はこの限りではない。通常治療においては、症状に合わせて向精神薬による一般的な治療を行うことができる。ただし、抗精神病薬の使用については、国際ガイドライン(4)の推奨にもとづき、以下の場合に限定する。

- 1) 自殺にリスクがきわめて高く、抑うつに対する治療が無効な場合
- 2) 攻撃性や敵意が増大しており、他害のリスクが高まっている場合
- 3) 急速に症状が悪化している場合
- 4) 精神病に移行し、その治療に必要なため

抗精神病薬の使用については、「付録 22.7. 抗精神病薬使用確認票」により事前に診断・治療評価委員会に申し出て、事例への投与がガイドラインの推奨にもとづいていることを確認する。ただし、緊急時については事後報告を可能とする。

手続き方法

- 1) 研究責任／分担医師は事務局に「付録 22.7. 抗精神病薬使用確認票」を FAX もしくは e-mail で送付する。
- 2) 事務局は、診断・治療評価委員会に連絡する。
- 3) 診断・治療評価委員会は速やかに討議を行い、抗精神病薬使用についての確認票を事務局を介して、申請のあった研究責任／分担医師に送付する。

抗精神病薬の使用は国際ガイドライン (4)にもとづき、非定型抗精神病薬による低用量での使用が期間限定の「治療的試み」として検討される。6 週間後に効果と症状の軽減が認められれば、リスク／ベネフィットについて説明がなされた上で、本人の同意のもとに 6 か月から 2 年の間投与を継続可能とする。良好な回復が認められ、本人が同意する場合には、上記期間の後に徐々に内服を中止するよう試みるべきである。1 つの非定型抗精神病薬治療に反応しない場合、上記条件を満たすのであれば、さらに別の非定型抗精神病薬を試してもよい。

7.4. 治療中止規準、完了規準

(1) 治療の完了

- ・ CBT の実施回数については、参加者とセラピストとの合意で決定する。

- ・ 最大 25 回の実施あるいは 6 ヶ月間の期間をもって CBT を終了とする。それ以前に、参加者とセラピストとの合意で治療を終結することは可能とする。

(2) CBT の中止：下記の場合 CBT を中止し、通常治療のみを行い、評価を継続する。

- ・ 被験者から CBT 参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ・ 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- ・ 原疾患が完治し、継続 CBT 治療の必要なくなった場合
- ・ 原疾患の悪化のため、CBT 治療継続が困難な場合
- ・ 被験者が何らかの事情によって通院不能となった場合
- ・ 有害事象により試験の継続が困難な場合
- ・ 著しくアドヒアランス不良の場合（CBT セッションを 3 回以上無断で欠席した場合）
- ・ 試験全体が中止された場合
- ・ その他の理由により、研究責任医師／分担医師が中止することが適当と判断した場合
- ・ その他の理由により、独立データモニタリング委員会が中止することが適当と判断した場合

(3) 評価の中止：下記の場合には追跡調査を中止する

- ・ 被験者が何らかの事情によって通院不能となった場合
- ・ 被験者が何らかの事情によって連絡不能となった場合
- ・ その他の理由により、研究責任医師／分担医師が中止を適当と判断した場合
- ・ その他の理由により、独立データモニタリング委員会が中止を適当と判断した場合

(4) 研究自体の中止：下記の場合には、研究代表者の判断もしくは独立データモニタリング委員会からの勧告を受けて研究自体を中止する

- ・ 諸外国の最新の研究により、CBT の有害性が明らかになった場合
- ・ 本研究において CBT による重篤な有害事象が連続して認められた場合
- ・ その他の理由により、研究代表者／分担者が中止することが適当と判断した場合
- ・ その他の理由により、独立データモニタリング委員会が中止することが適当と判断した場合

7.5. 治療終了後の治療

- ・ CBT による介入終了後は、通常治療を実施するが、12 ヶ月後の追跡終了時までには、通常治療における抗精神病薬の使用ガイドラインに沿うものとする。
- ・ 被験者とセラピストとの合意により、6 ヶ月以降は希望に応じて 1 ヶ月に 1 回以上の間隔をあけたブースターセッションを 12 ヶ月目まで最大 6 回実施することを可能とする。

8 有害事象の評価と報告

8.1. 有害事象の定義

被験者に生じた、好ましくないすべての事象は有害事象として扱い、本試験における治療との因果関係は問わない。試験期間中および試験終了（中止後）30日以内に起こったすべての重篤な有害事象は報告の対象となる。

重篤な有害事象とは、

- a. 死亡
- b. 死亡のおそれ、自殺企図（死亡リスクの低い軽微な自傷行為は含まない）
- c. 治療のため入院が必要となるもの
- d. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

8.2. 有害事象の評価

通常治療において、主治医は自殺リスクと他害リスクについて、CAARMSの攻撃／危険行動尺度、かつ／又は自殺／自傷下位尺度を評価し、重症度尺度得点が、攻撃／危険行動尺度、かつ／又は自殺／自傷下位尺度で5点以上

面接において、セラピストは患者の全体的な精神状態をモニターする。また、精神症状の悪化については定期的な評価項目において評価する。12ヶ月の追跡期間後の30日以内の有害事象についても報告を行う。

8.3. 予期される有害事象

下記の有害事象の発生が予想される。

- ・気分変動：興奮、不安、うつ、多幸（頻度不明）
- ・人格／行動の変化：自傷や他害の危険を含む（頻度不明）
- ・精神病（幻覚／妄想）（頻度不明）

8.4. 有害事象の報告と対応

1. 各施設の研究責任医師／分担医師は、本研究に関する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知った時は、関係診療科との協力の下に治療に最善を尽くさなければならない。
2. 各施設の研究責任医師／分担医師は、実施医療機関の長に重篤な有害事象の発生について、報告する。
3. 各施設の研究責任医師／分担医師は、当該有害事象及び不具合等について、共同臨床研究機関へ周知等を行わなければならない。
4. 研究代表者は、発生した有害事象と実施している臨床研究との因果関係について、独立データモニタリング委員会に關係資料を開示し、臨床試験有害事象等報告書の作成を依頼する。
5. 研究代表者は、臨床試験有害事象等報告書を倫理委員会委員長へ提出する。

9. 検査項目とスケジュール

- ・ 各評価は、CBT を実施するセラピストと独立した評価者が実施する。

9.1. 観察・検査項目スケジュール

- 患者背景：性別、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療
- CBT 治療の実施記録：診療日時、診療時間、治療の概要
- 通常治療の実施記録：治療日時、投薬内容、診療時間、診療の概要
- 精神・心理測定：治療開始前、6 ヶ月後、12 ヶ月後に実施
- CAARMS の評価については 15 例すべてについて、評価記録にもとづいて評価者間で合同のカンファレンスを実施する。
- 各評価者の信頼性を保つために、CAARMS 面接の記述レポートは、別の評価者による評価によって確認を行い、評価が異なる場合には、診断・治療評価委員会での確認を行う。
- CAARMS の評価者間信頼性は、評価者のためのワークショップの受講者で行い、試験期間中に評価者間の信頼性を確認するための会議を実施する。

9.2. 登録前・治療開始前の観察・検査項目

1) 登録前。

- ・ 背景情報：施設内登録番号、入院・外来の別、身長、体重、家族の精神科既往歴、両親の学歴、本人の学歴、合併症、既往歴、現病歴、前治療、自傷・自殺企図の既往、飲酒歴、喫煙歴、物質/ドラッグ類の既往
- ・ 就学／就労状況
- ・ DSM-IV-TR 診断
- ・ 向精神薬の内容と量：過去と現在の向精神薬の使用歴と過去 6 ヶ月の抗精神病薬の使用量
- ・ SIPS/SOPS もしくは CAARMS
- ・ CAARMS 陽性症状 4 項目
- ・ 機能の全体的評定尺度 (GAF)
- ・ 社会的状況評定尺度 (SOFAS)
- ・ 就学／就労状況
- ・ 自殺リスク (CAARMS の自殺・自傷)
- ・ 他害リスク (CAARMS の攻撃性)

- ・ 就学／就労状況
- ・ ベック抑うつ評価尺度 (BDI-II)
- ・ ベック認知的洞察尺度 (BCIS)
- ・ 簡易中核スキーマ尺度 (BCSS)
- ・ WHO-QOL26
- ・ 新版 STAI 状態-特性不安検査 (STAI)
- ・ 知的機能の簡易評価 (JART)
- ・ 自殺リスク (CAARMS の自殺・自傷) と他害リスク (CAARMS の攻撃性)
- ・ 向精神薬の内容と量

9.3. 治療期間中の観察・検査項目

- 治療期間中、CBT 治療と通常治療の実施記録を、セラピストと主治医のそれぞれが記録。
- 登録から 3 ヶ月後 (治療終了直後：登録後 6 ヶ月から 1 ヶ月を超えない時期) に下記評価を実施。

- ・ ベック抑うつ評価尺度 (BDI-II)
- ・ 新版 STAI 状態-特性不安検査 (STAI)
- ・ 自殺リスク (CAARMS の自殺・自傷) と他害リスク (CAARMS の攻撃性)
- ・ 向精神薬の内容と量

9.4. 治療終了後 (6 ヶ月後と 12 ヶ月後) の観察・検査項目

- CBT 治療終了直後の 6 ヶ月後 (登録後 6 ヶ月から 1 ヶ月を超えない時期)
- 追跡終了時の 12 ヶ月後 (登録後 12 ヶ月から 1 ヶ月を超えない時期)

- ・ DSM-IV-TR 診断
- ・ CAARMS 陽性症状 4 項目
- ・ 陽性陰性症状評価尺度 (PANSS) の陽性症状得点、陰性症状得点、総合精神病理得点
- ・ 機能の全体的評定尺度 (GAF)
- ・ 社会的状況評定尺度 (SOFAS)
- ・ 就学／就労状況
- ・ ベック抑うつ評価尺度 (BDI-II)
- ・ ベック認知的洞察尺度 (BCIS)
- ・ 簡易中核スキーマ尺度 (BCSS)
- ・ WHO-QOL26
- ・ 新版 STAI 状態-特性不安検査 (STAI)
- ・ 自殺リスク (CAARMS の自殺・自傷) と他害リスク (CAARMS の攻撃性)
- ・ 臨床全般印象尺度 (Clinical Global Impression of Change: CGIC)
- ・ クライアント満足度調査票 (Client Satisfaction Questionnaire : CSQ)
- ・ 向精神薬の内容と量

9.5 その他

- ・試験治療が何らかの理由（「7.4. 治療中止規準、完了規準」を参照のこと）で中止又は追跡不能となった場合は、その時期及び理由を記録する。研究責任医師／分担医師は、患者の権利を十分に尊重した上で、その理由を確認するための適切な努力を払う。

10. データ収集

10.1. 記録用紙(CRF)の種類と提出期限

記録は、事前に配布する入力フォーマットで行う

1. 症例登録票 (付録 22.3)
提出期限：同意取得後 1 週間以内
2. 経過データ記録票 (治療開始前、6 ヶ月時、12 ヶ月時) (付録 22.4)
提出期限：各面接実施後 3 週間以内
3. 抗精神病薬使用確認票 (付録 22.7)
提出期限：抗精神病薬の使用前 (緊急時は使用後速やかに)
4. 精神病性障害診断面接記録用紙 (SCID の精神病診断に関わるモジュール) (付録 22.8)
提出期限：精神病移行を確認した後の 6 ヶ月時/12 ヶ月時の面接終了後 3 週間以内
5. CBT 実施記録票 (付録 22.5)
診療日時、診療時間、治療の概要
提出期限：6 ヶ月時/12 ヶ月時の面接終了後 3 週間以内
6. 通常治療実施記録票 (付録 22.6)
治療日時、投薬内容、診療時間、診療の概要。
提出期限：6 ヶ月時/12 ヶ月時の面接終了後 3 週間以内

10.2. 記入方法

22.1 倫理審査委員会承認連絡票 (付録 22.1)

- ・ 各施設の倫理委員会の承認が得られた段階で、必要事項を記入の上で送付。

22.2 新規ユーザー登録依頼票 (付録 22.2)

- ・ 研究責任医師および分担医師は、依頼票 1 枚に 1 名ずつ必要事項を記載。

22.3 症例登録票 (付録 22.3)

- ・ 症例の適格基準、除外基準について記録票の内容に応じて口をチェックする。
- ・ 患者の氏名は記入せず、必要な背景情報を記入する。
- ・ 教育年数については、中退の場合は最終学年を 0.5 年として扱う。
- ・ 現病歴は簡潔に記入
- ・ 相談・治療歴は、非医療機関への相談や電話相談なども含む。
- ・ 自傷・自殺企図の既往については、致死性か非致死性かを確認し、具体的な内容を記載。
- ・ 飲酒歴は、飲酒をしている場合は頻度について具体的に記載。
- ・ 就学/就労状況については、あてはまる項目をチェックした上で、具体的内容も記載
- ・ DSM-IV-TR 診断については、各施設において診療情報や面接を元に 2 名以上の精神科医の判断で実施

- ・ 向精神薬については、抗精神病薬、抗うつ薬、気分調整薬、抗不安薬について必要事項を記入。患者の記憶があいまいな場合は、お薬手帳や家族からの情報などをもとに判断。
- ・ CAARMS については、陽性症状の 4 項目の得点のみを記入。
- ・ PANSS については、各症状の合計得点に加えて、全体の合計得点を記入
- ・ 自殺リスクと他害リスクについては CAARMS を用いる。

22.4 経過データ記録票（付録 22.4）

- ・ 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の評価で使用。
- ・ 患者の氏名は記入せず、必要な背景情報を記入する。
- ・ 就学／就労状況については、あてはまる項目をチェックした上で、具体的内容も記載
- ・ DSM-IV-TR 診断については、各施設において 2 名以上の精神科医の判断で実施
- ・ 向精神薬については、抗精神病薬、抗うつ薬、気分調整薬、抗不安薬について必要事項を記入。

22.5 CBT 実施記録票（付録 22.5）

- ・ CBT 実施記録はセラピストが記入。基本的に、各セッションを終了後に記入する。
- ・ 治療開始時刻と終了時刻を記入し、全体の診療時間を計算して記入する。
- ・ CBT のガイドラインにしたがって、前回 HW、アジェンダ、次回 HW を記入。セッションの概要についても記入する。必要であれば診療で用いた資料を別紙として添付する。
- ・ CBT のガイドラインにしたがって、主に用いた技法・内容についてチェックする。
- ・ CTRS にしたがって、自己評価を記入する。録音したセッション内容を元に記入することが望ましい。

22.6 通常治療実施記録票（付録 22.6）

- ・ 各主治医が概略を記載。診療時間、診療対象、診療概要について記入する。
- ・ 処方薬が無かったか、あった場合には処方した薬の種類をチェックボックスに記入。

22.7 抗精神病薬使用確認票（付録 22.7）

- ・ 抗精神病薬の使用が予定される場合には、事前に記載し報告する。但し、臨床的に緊急性が高い場合には事後報告でも構わない。
- ・ 抗精神病薬の使用理由についてチェックボックスに記入。
- ・ 病状の概要と特記事項についても記載をする。

22.8 精神病性障害診断面接記録用紙（付録 22.8）

- ・ 精神病性障害へ移行した際に、診断・治療評価委員会での確認のために使用。
- ・ SCID の精神病診断にかかわるモジュールを実施し、結果を記入。
- ・ 精神病性障害への移行を判断するために必要な症状や必要となる情報を記入。

10.3. 送付方法

新規ユーザー登録依頼票は、FAX にて送付する。

それ以外のデータは、記録用データファイルに記録し e-mail もしくは USB メモリに保存の上、郵送でデータセンターに送付する。

11. エンドポイント（評価項目）

エンドポイントの定義

11.1. 有効性エンドポイント

11.1.1. 主要エンドポイント

- ・ 6ヶ月後の陽性陰性症状評価尺度（PANSS）の総合得点（陽性症状得点、陰性症状得点、総合精神病理得点の合計）。

11.1.2. 副次エンドポイント

副次エンドポイントは、6ヶ月後、12ヶ月後の下記指標

- ・ ARMS の包括的評価尺度（CAARMS）による精神病のリスク診断（非 ARMS、ARMS、精神病）。
- ・ 参加者の体験についての詳細な情報を CAARMS 評価に基づいて実施。CAARMS により精神病への移行と判断された場合の診断については、SCID の「B.精神病症状およびその随伴症状」モジュールおよび、「C 精神病性障害の鑑別診断モジュール」を使用する。また、必要に応じてマニュアルに従い、「D 気分障害モジュール」などを利用する。精神病のリスク診断については、精神科医としての臨床経験が 15 年以上の精神医学の教授もしくは准教授によって構成される診断・治療評価委員会を設置し、複数の評価者によるレビューによって確認される。
- ・ 陽性陰性症状評価尺度（PANSS）の陽性症状得点、陰性症状得点、総合精神病理得点
- ・ CAARMS 陽性症状 4 項目
- ・ ベック抑うつ評価尺度（BDI-II）
- ・ ベック認知的洞察尺度（BCIS）
- ・ 簡易中核スキーマ尺度（BCSS）
- ・ 機能の全体的評定尺度（GAF）
- ・ 社会的状況評定尺度（SOFAS）
- ・ 新版 STAI 状態-特性不安検査（STAI）
- ・ WHO-QOL26
- ・ 自殺リスク（CAARMS の自殺・自傷）
- ・ 他害リスク（CAARMS の攻撃性）
- ・ 臨床全般印象尺度（Clinical Global Impression of Change: CGIC）

11.2. 安全性エンドポイント

- ・ 自殺リスク重症度（CAARMS）：6ヶ月後、12ヶ月後の評価
- ・ 自殺者数：本研究期間中および研究終了後 30 日以内の自殺者数
- ・ 入院者数：本研究期間中および研究終了後 30 日以内の精神疾患の治療のための入院者数
- ・ 脱落者数：研究を中止した者。

12. 統計学的事項

12.1. 解析対象集団

登録を行った被検者全て

12.2. 有効性の主要評価項目の解析

- ・ 6 ヶ月後の陽性陰性症状評価尺度 (PANSS) の総合得点 (陽性症状得点、陰性症状得点、総合精神病理得点の合計) について、治療開始前と 6 ヶ月後の変化について、ウィルコクソンの符号付順位和検定を実施する。
- ・ 症状改善の効果量について Cohen's d を算出する。

12.3. 有効性の副次的評価項目の解析

- a) 6 ヶ月後 (治療終了直後) と 12 ヶ月後 (追跡終了時) の副次エンドポイントの指標について、治療開始前との差の検討をウィルコクソンの符号付順位和検定によって行う
- b) 症状改善の効果量について Cohen's d を算出する。
- c) 6 ヶ月後 (治療終了直後) と 12 ヶ月後 (追跡終了時) の 6 ヶ月後の ARMS の包括的評価尺度 (CAARMS) による精神病のリスク診断 (非 ARMS、ARMS、精神病) について、精神病移行率 (精神病移行者数 / 全被検者数)、ARMS からの改善率 (非 ARMS 者数 / 全被検者数) を算出する。

12.4. 安全性評価項目の解析

- a) 6 ヶ月後 (治療終了直後) と 12 ヶ月後 (追跡終了時) の自殺リスク重症度 (CAARMS) について、治療開始前との差の検討をウィルコクソンの符号付順位和検定によって行う
- b) 自殺者、入院者、脱落者の割合を算定する。

12.5. サンプルサイズ、予定登録期間、追跡期間

- ・ サンプルサイズ : 登録後の治療開始者数 15 例
- ・ 本研究は、実施可能であるかを検証するための対照群を設定しないオープントライアルであり、治療前後の比較を行うために最低限必要なサンプルサイズとした。

予定登録期間 : 2012 年 11 月 ~ 2013 年 7 月

追跡期間 : 2012 年 11 月 ~ 2014 年 7 月

12.6. 中間解析

予定なし

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

本試験はヘルシンキ宣言(2008年10月修正)に基づく倫理的原則を遵守し、改正GCP(2012年4月1日改訂)及び「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改正)を準用して実施する。

13.2. 患者への説明と同意 (インフォームド・コンセント)

- ・ 東北大学病院臨床研究倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、対象者の自由意志による同意を文書で得る。
- ・ 同意書には説明を行った研究責任医師/分担医師、患者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。研究責任医師/分担医師は、患者が本試験に参加する前に、記名捺印又は署名と日付が記入された同意書の写し及び説明文書を患者に渡し、同意書をカルテに保管するものとする。同意書の保管期間は、5年間とする。
- ・ 本人が未成年者の場合には本人の同意に加えて、保護者もしくは代諾者に対して書面で説明し同意を得る。本人が16歳以上の場合には、本人に対しても説明同意文書による説明を書面・口頭で行い同意を得る。また、本人が14歳もしくは15歳の場合には書面と口頭で説明を行い、インフォームド・アセントを得る。研究期間中に16歳を超えた場合は、その時点で新たに説明同意文書による説明を書面・口頭で行い同意を得る。

13.3. プライバシーの保護

登録者の同定や紹介は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。登録患者の氏名、生年月日、住所、電話番号等の個人データは実施医療機関からデータセンターへ知らされることはない。データは、連結可能匿名化とし、登録番号によって個人を識別できるようにする。対応表は各研究施設で厳重に管理する。

13.4. 実施計画書の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本実施計画書を遵守する。

13.5. 東北大学第2倫理委員会による承認

本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、東北大学病院臨床研究倫理委員会において、本試験の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を得るものとする。研究代表者は、実施計画書、症例報告書の見本、説明同意文書など審査の対象となる文書を東北大学病院臨床研究倫理委員会に提出する。

13.6. 新たな情報の報告

本研究で用いる CBT の有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は必要に応じて、各施設の医師に文書にて報告する。各施設の医師は患者にすみやかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

13.7. プロトコルの内容変更について

プロトコルの内容を変更する際には、「16. プロトコルの内容変更」に従い、独立データモニタリング委員会に改訂の申請を行い、承認を得る。

14. 費用負担と補償

14.1. 資金源及び財政上の関係

厚生労働科学研究費補助金、障害者対策総合研究事業「精神疾患患者に対する早期介入とその普及啓発に関する研究（研究代表者：水野雅文）」

14.2. 試験にかかる費用負担

試験期間中は通常の医療費を被検者である患者が負担する。ただし、CBT についての費用は無料とする。また、治療開始前および6ヶ月後と12ヶ月後の追跡時のアセスメント評価には2000円相当のQUOカード（小売店などで使用可能なプリペイドカード）の形式で謝金を支払う。

14.3. 健康被害の補償及び保険への加入

14.3.1. 健康被害の補償

健康被害に対しては健康保険適応治療として、誠実に対応する。

14.3.2. 補償・賠償保険への加入

各施設の研究責任医師/分担医師に賠償責任保険に加入する。

本研究では、健康保健適応治療、賠償責任保険に適用する範囲を超えた補償は準備されていない。その旨を参加者に説明したうえで同意を取得する。

15. モニタリングと監査

15.1. モニタリング

中央モニタリングを実施し、データセンターに収集される症例登録票、症例報告書などの記録情報は、独立データモニタリング委員会に3ヶ月ごとに報告を行い、独立データモニタリング委員会は、この報告に基づいてプロトコル遵守を確認する。

研究責任医師又はその指名した者は、承認された治験実施計画書から逸脱した行為を全て記録し、その理由等を説明しなければならない。

15.2. プロトコル違反・逸脱

研究責任医師は、被験者の緊急の危険を回避するために、治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。その際には、逸脱又は変更の内容及び理由並びに治験実施計画書の改訂案（適切な場合）を可能な限り早急に独立データモニタリング委員会に提出し、その承認を得なければならない。

違反が見つかった場合は、独立データモニタリング委員会において、研究の中止を含め、研究所の取り扱いについて検討する。

逸脱が見つかった場合は、独立データモニタリング委員会において、被験者の緊急の危険を回避するための逸脱であったのか、エンドポイントの評価に影響を及ぼすものであるのか、その程度を評価し、研究上の取り扱いについて検討する。

許容範囲の逸脱が見つかった場合は、独立データモニタリング委員会において確認を行い、

違反 Violation : 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす、担当医/施設に原因がある、故意または系統的、危険または逸脱の程度が著しい、臨床的に不適切であるなどのプロトコルの規定からの逸脱。

逸脱 Deviation : 違反や許容範囲に含まれないプロトコルの規定からの逸脱。

許容範囲 Acceptable deviation

- ・ 被験者の緊急の危険を回避するため
- ・ 研究の事務的事項の変更（モニターの変更、電話番号の変更など）

15.3. 監査

なし

16. プロトコルの内容変更

実施計画書の内容を変更する場合には、変更に先立ち、「プロトコルの内容変更申請書」を独立データモニタリング委員会に提出し、承認を得る。

変更内容が試験実施計画の重要な変更と考えられる否かによって、以下の改正か改訂に相当するかは独立データモニタリング委員会が決定し承認する。

改正の場合 Amendment

試験の被験者のリスクを増大させる、試験の主要評価項目に関係するなどの試験計画の重要な変更と考えられる変更。第2倫理委員会及び参加施設のIRBの審査承認を要する。

改訂の場合 Revision

試験の被験者のリスクを増大させる可能性がない、試験の主要評価項目に関係しないなどの試験計画の軽微な変更。第2倫理委員会の審査承認は不要。参加施設のIRBの審査承認については各施設の取り決めに従う。

- 重大性に関わらず、全ての改定内容とその理由を研究代表者の所属する研究機関の倫理審査委員会に報告する。
- 改定内容が重大と判断される場合、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会での再審査および承認を要する。
- 重大と判断されるプロトコルの改正とは、以下のいずれかの項目が変更されることをいう。
 - 1) 試験デザイン
 - 2) 研究対象（適格基準）
 - 3) エンドポイント
 - 4) 目標症例数
 - 5) 予期される有害事象
- プロトコルに改定があった場合には、研究責任医師は、それに応じて被験者への説明文書を改定する。
- 改定内容が症例登録票や症例報告書の様式に影響する場合は、主任研究者はデータマネジメント責任者に症例登録票または症例報告書の様式の改定を依頼する。

17. 試験の終了と早期中止

15例の12ヶ月間の追跡を終え、解析が終了した時点で終了とする。

研究代表者は、以下の事項に該当する場合は試験の早期中止の可否を検討する。

- ・ 症例登録の遅れ、プロトコルの逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合。

18. 記録の保存

収集したデータについては研究代表者が本試験終了、もしくは中止後最低 5 年間は経過した日まで保管する。原資料（診療記録等）ならびに試験実施医療機関で保管される書類（実施計画書、同意説明文書等）については、実施医療機関が許可する最長期間保持する。

19. 研究結果の帰属と発表

- ・ 研究の終了後、1 年以内に研究代表者が筆頭著者となって、主要結果についての論文投稿を行う。副次的評価項目の所見については共同研究者が筆頭著者となって別に発表を行うことがある。
- ・ 試験が正しく行われたにも拘わらず結果が思わしくなかった場合であっても、患者さんの協力を無駄にすることのないように、投稿論文等でデータを公表する。