

## 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」のための  
事前調査と予備研究

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 5 年承認日から令和 8 年 3 月 31 日

作成日・承認日・改訂日：

2023 年 7 月 31 日 計画書案 第 1 版作成

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
MID	Minimally Important Difference	最小重要差
HADS	Hospital Anxiety and Depression scale	

## 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
3.1.選択基準.....	5
3.2.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.研究デザイン.....	7
4.2.研究のアウトライン.....	7
4.3.目標被験者数.....	8
4.4 被験者登録方法.....	8
4.4.1.被験者登録.....	8
4.4.2.登録方法.....	11
4.4.3.被験者登録先.....	11
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.....	12
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.被験者の取り扱い.....	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.被験者背景の解析.....	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.....	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.被験者に対する説明事項.....	15

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.....	16
10.2.健康被害発生時の被験者への対応.....	17
10.3.健康被害発生時の報告手順.....	17
10.4.健康被害の評価に必要な記載内容.....	17
10.5.健康被害の回復性と本研究との因果関係.....	17
10.6.重篤な健康被害発生時の取り扱い.....	17
10.6.1.重篤な健康被害の定義.....	17
10.6.2.報告の対象となる重篤な健康被害.....	18
10.6.3.重篤な健康被害の報告手順.....	18
11.個人情報の保護方法.....	18
12.研究資金および利益相反.....	19
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.....	19
14.研究組織.....	19
15.記録等の保管.....	19
16.研究成果の公表方法.....	20
17.研究対象者等の経済的負担又は謝礼.....	20
18.研究内容に関する相談窓口.....	20
19.参考資料・文献リスト.....	20

## 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。

予防・健康づくりの領域においては、診断・治療が行われる以前の、本人の自覚が少ない段階から予防・健康づくりの活動を開始し、継続することが重要となる。しかし、利用者の自己管理を目的とした健康状態の把握やヘルスケア・サービスの質の評価のための妥当かつ簡便な尺度が不足しており、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ための仕組みが確立されていない。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、不安、月経前症候群(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できる PRO の最小重要差 (MID) を算出し、さらに、2) 検証された PRO 尺度の MID を満たすか検証するためのランダム化比較試験を行うことが必要である。

そこで、上記 1)、2)を行うための予備試験として、診断に満たないが不調を感じており、まだ未受診のうつ、不安、うつと不安の重複、月経前症候群の人がどのくらい存在するかの発生率調査を行い、仕事を休むまでには至らない軽度の不調の人を対象に、疾病の予防と健康づくりの観点から、予備研究として、単群によりヘルスケア介入を行い、有効性の検証を探索的に行う。

## 2. 研究の目的および意義

### ① (事前調査)

対象となる男女に、うつ、不安、うつ不安重複、月経前症候群に疾患特異的なアンケートを行い、軽度から中等度のスコアに該当する人(未病)で未受診の人がどのくらい存在するか(発生率)を調査する。

### ② (予備研究)

上記のアンケートで未受診の軽度から中等度のうつ、不安、うつ不安重複、月経前症候群の人に対し、ヘルスケア介入を実施し、各疾患単群で脱落率、有効性、安全性を探索的に検証する予備研究を行う。

## 3. 研究対象者の選定

調査業務を受託したインターネット調査会社が保有する登録モニターを対象に、電子メール等による案内を送付し、参加同意の意思確認を行い、下記の「(1)選択基準」「(2)除外基準」から、対象を選定する。

### (1) 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、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
- 4) 希死念慮のない人（うつ尺度 PHQ-9 の問 9 の希死念慮のスコアが 0 点あるいは 1 点である）
- 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) 日本国籍を有し、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

\*月経前症候群の登録条件

- 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）

以下 A~C の 1 つ以上に該当する人（重複可）

A) 未受診のうつは、以下の方法で選定する。

PHQ-9 合計スコアが 1-4 点（軽微），5-9 点（軽度），10-14 点（中等度）で、問 9 の希死念慮のスコアが 0 点あるいは 1 点、日常生活障害度が、1 または 2 の人  
うつ病の中核症状である問 1 と問 2 の両方ともに「全くない」0 点をつけている人は除外する。

B) 未受診の不安は、以下の方法で選定する。

GAD-7 の合計スコアが 1-4 点（軽微），5-9 点（軽度），10-14 点（中等度）で、日常生活障害度が、1 または 2 の人  
不安の中核症状である問 2 が「全くない」0 点の人は除外する。

C) 未受診の月経前症候群は、以下の方法で選定する。

PMDD(月経前不快気分障害)評価尺度を用いて、以下の方法で、支障なしと PMS の人  
・条件 1 の項目 1-4 で「とても強くあった」が 1 つ以上、条件 2 の項目 1-12 で「あった」または「とても強くあった」が 4 つ以上、条件 3 の尺度 2 の項目 1-5 で「とても強くあった」が 1 つ以上で **PMDD** に振り分ける。  
・条件 1 の項目 1-4 で「あった」が 1 つ以上、条件 2 の項目 1-12 で「あった」または「とても強くあった」が 4 つ以上、条件 3 の尺度 2 の項目 1-5 で「あった」または「とても強くあった」が 1 つ以上で **PMS** に振り分ける。  
・条件 1 の項目 1-4 で「あった」または「とても強くあった」が 1 つ以上、条件 2 の項目 1-12 で「あった」または「とても強くあった」が 4 つ以上、条件 3 の尺度 2 の項目 1-5 で全て「少しあった」以下で**支障なし**に振り分ける。

(D) 重複について

PHQ-9 スコアと GAD-7 スコアの両方で 5 点以上であれば、重複群とする。

(2) 除外基準：

- 1) うつは PHQ-9 のスコアが 15 点以上、不安は GAD-7 のスコアが 15 点以上、月経前症候群は、PMDD 評価尺度で、PMDD に該当する人
- 2) 婦人科疾患がある人（筋腫、内膜症など）

※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

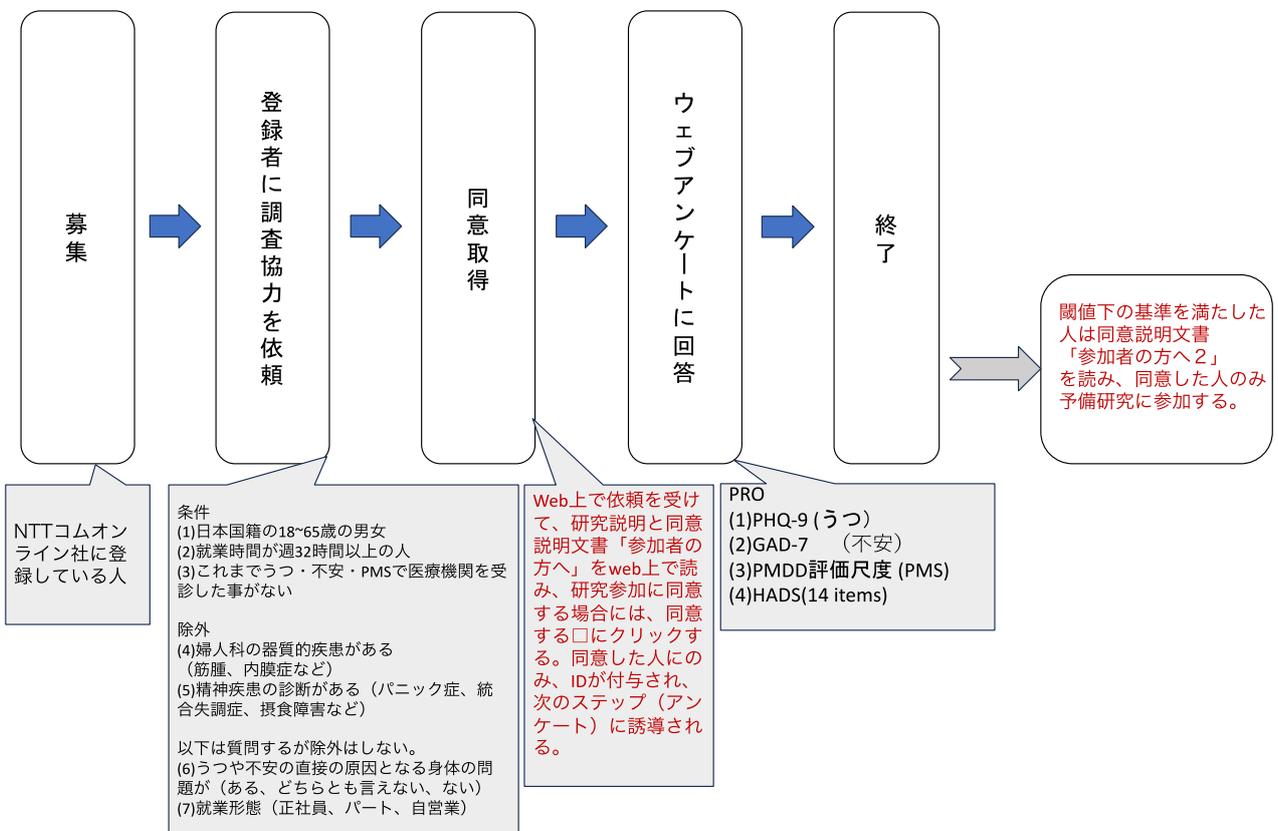
### 4.1. 研究のデザイン

課題① 探索的、調査

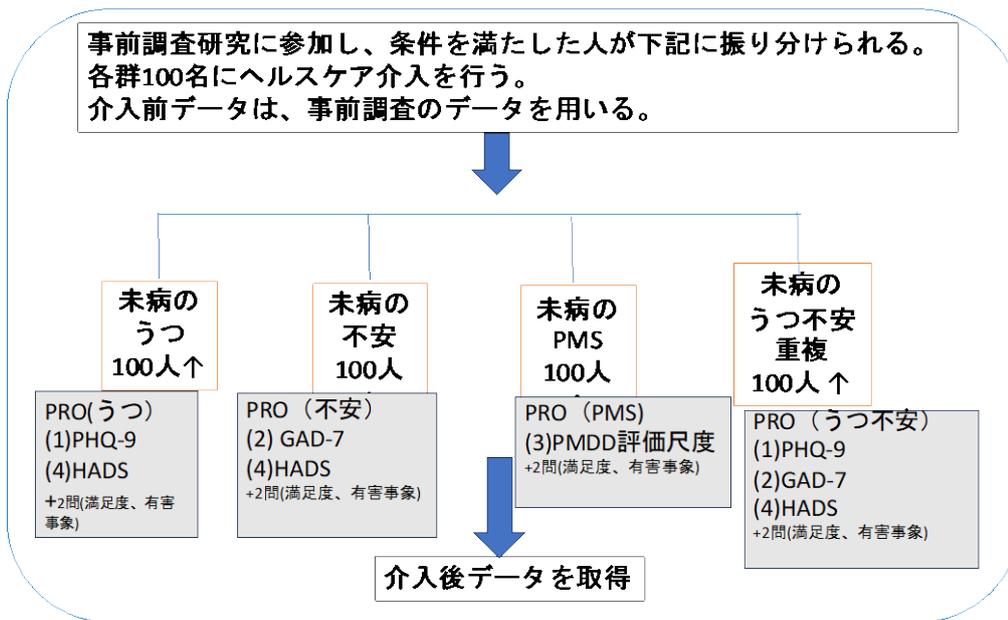
課題② 探索的、有効性と安全性評価、単群

### 4.2. 研究のアウトライン

#### ①事前調査



## ② 予備研究



### 4.3. 目標被験者数

課題①：約1万人以上を想定

課題②：目標400名（未受診のうつ100名、未受診の不安100名、うつ・不安重複群100名、未受診の月経前症候群100名）

#### 各群の目標被験者数と被験者数設定の科学的根拠について

課題①

母集団を100万とし、許容誤差を1%、信頼度95%、回答比率50%とした場合、約1万人のサンプルが必要になる（許容誤差が1%の場合、母集団100万人を超えたあたりから必要サンプル数はほぼ横ばいになる）。

課題②

脱落者割合を50%としても、単群予備試験であるため十分な人数と考える。

### 4.4. 被験者登録方法

#### 4.4.1. 被験者登録

被験者選定から、同意取得、登録までの流れ

被験者登録は、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」の口にチェックをいれた際に、自動的に被験者識別コードを割り振る。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。

1) 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。

- 2) インターネット調査会社のモニター会員（被験者候補）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。事前調査で選択基準を満たし、除外基準に抵触していない場合、その後に、ウェブ上で、同意説明文書を試験責任医師または試験担当者が口頭で説明するビデオ動画とともに提示する。それらの提示を見て、ウェブ上で、自由意思で参加することに同意した者を被験者とする。
- 3) ここで同意した被験者は、同社が配信する本試験の事前調査（課題①）を受験する。事前調査の結果、予備研究（介入プログラムの参加）の選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、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し、予備研究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、同意する口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、被験者から試験参加のウェブ上で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 3.研究対象者の選定(1)選択基準②の条件を満たす 400 名が課題②の介入試験に参加する。

# 介入の主な内容

国産下うつ		1週目	2週目	3週目	4週目
所要時間		<b>第1回：うつ症状についての心理教育</b>	<b>第2回：セルフモニタリング</b>	<b>第3回：メタ認知トレーニング</b>	<b>第4回：行動活性化</b>
1日目	10～15分	①うつ状態で見られる症状 ・抑うつだけではなく、身体症状で発症する人も多い。 (厚生労働省：https://www.mhlw.go.jp/kokoro/youth/stress/know/know_01.html) ・思考力の低下や心理的視野狭窄も生じる  「うつと労働生産性」	①セルフモニタリングの必要性 自分のことは、わかっていそうでわかっていない	①メタ認知についての心理教育 ・前回のセッションで、自分の思考に癖があることに気づいたのでは？ ・状況の解釈は、認知バイアスに強く影響される（できればMCTクイズなど入れる） ・同じ場面であっても、人によってそれをどう捉えるかは異なる ・大事なものは自分の認知バイアスを理解し、客観視でき	①行動と気分との関係性 ・健康だった時と今とで行動量は変化していますか？ ・もし行動量が減っているとしたらうつ症状のためであり、あなたのせいではありません ・うつ状態では健康行動が減って、活動量が減る。喜びや達成感のある活動を失くなくなる ・生産的な活動が減ると喜びや達成感は感じられなくなり、無力感が強まり、自己評価が下がる。
2日目	10～15分	②抑うつをきたす原因 ・身体疾患、物質、内因性（双極性障害も）、環境要因 ・環境要因だと決めつけず、他の要因を検討する ・セロトニン仮説について	②③こころの仕組み図 ・こころの仕組み図の説明 ・考えと感情を捉えて数値化する ・こころの仕組み図の具体例	②③認知するプロセス ・うつに特徴的な認知バイアス（メンタルフィルター・過度な一般化・べき思考・白黒思考・感情的な推測・結論の飛躍など）についての情報提供	②行動活性化のメリットと自己評価が上がり、適応的な行動 ・気分を変えてから行動するのではなく、行動が変わると気分が変わる ・「〇〇できないならやる価値がない」と思っていますか？ ・小さなことから、ハードルを下げて行うことの有用性
3日目	10～15分	③うつに対する治療 ・薬物療法、身体治療、環境調整、心理療法 ・どれか一つではなく、複数を組み合わせることが重要 ・医療機関にかかるべき状況は。どこが受診の基準か ・環境調整の手段（DV相談、ハラスメント相談、生保			③行動活性化の具体例
4日目	10～15分	④認知プログラムでは心理療法をメインにします ・心理療法とは ・認知行動療法とは	④セルフモニタリングが難しい時の対応 ・Visual analog scaleの活用 ・感情のリストから選択する ・あなたの思考にパターンはありますか？	④反響についての心理教育 ・人の記憶は認知バイアスによって修正される＝反響は適応的なようでは ・特にうつ病では認知機能・記憶力が一時的に低下する	④行動活性化に失敗してしまった時の対応法 ・計画した行動を阻んだ障壁は何か ・障壁に当たった時の対策 ・ハードルを下げる。さらに小さな行動に置き換える
5日目	10～15分	振り返りとまとめ（理解度確認テスト）	振り返りとまとめ（理解度確認テスト）	振り返りとまとめ（理解度確認テスト）	振り返りとまとめ（理解度確認テスト）
国産下不安		1週目	2週目	3週目	4週目
所要時間		<b>第1回：心理教育</b>	<b>第2回：症状への対処法</b>	<b>第3回：安全行動分析</b>	<b>第4回：メタ認知と行動変容</b>
1日目	10～15分	心理教育：全般性不安とは	心理教育：全般性不安をそのままにすると	心理教育：繊細さんについて	心理教育：メタ認知について
2日目	10～15分	心理教育：あなたの抱える不安を知る（チャット）	不安による身体化：どんなものがある？	心理教育：易刺激性、良性的耐性感覚	行動実験：心配事への曝露
3日目	10～15分	心理教育：不安に対処するために必要なことーセルフモニタリング	対処する方法を身につける：集中できない	安全行動分析：去年と比べて増えているその行動は入れない	心理教育：繰り返す不安のターゲット
4日目	10～15分	不安に対処する：マインドフルネスとは	性質的な不安になりやすさを受け入れる（特性）	マインドフルネス：食べる瞑想	行動実験：心配事への曝露
5日目	10～15分	マインドフルネス実践	対処する方法を身につける：眠りにくい	行動活性化：不安から離れるための具体的な方策	全体の振り返りとまとめ（理解度テスト）
月経前症候群		1週目	2週目	3週目	4週目
所要時間		<b>第1回：うつ症状についての心理教育</b>	<b>第2回：セルフモニタリング</b>	<b>第3回：怒りのコントロール</b>	<b>第4回：行動活性化</b>
1日目	10～15分	PMSの症状、心理教育① こんな症状はありませんか？  ・PMSの時期はエストロゲンの分泌量が減少するのでイライラ、眠気、集中力が低下する。  1週目は症状・要因・治療・CBTとは	セルフモニタリングセルフモニタリングの活用（身体・感情） +行動、認知のモニタリング  ・セルフモニタリングができない思い込みが大きいちゃんが出てきて、友達に疎れちゃった、わーん。（自動思考と状況が混ざっている）→たんぽぽさんとたんぽぽさんに外在化を促してもらう。何があったの？どう	心理教育② 行動活性化のちーちゃん	心理教育③ PMSの症状 からだー頭痛、肩こり、腰・下腹部の痛み、便秘や下痢、むくみ、胸が張る、食べ過ぎ、食欲がなくなる、眠気（チェックをつけてもらう）様々な症状がありますよ ・PMSと間違えやすい病気（うつ病、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症etc） ・クイズ？
2日目	10～15分	心理教育②要因 ・月経周期と女性ホルモン（黄体期・卵胞期、月経期間） ・女性ホルモンの働き（エストロゲンとプロゲステロン） エストロゲン骨や血管を強くする、肌をきれいにし、心が安定する（セロトニン、ドーパミン、アセチルコリン、ノルアドレナリンなどの脳内の神経伝達物質が増加する） ・クイズ形式で、女性ホルモンの働きとして正しいのはどれでしょうか？とか	②③セルフモニタリングの重要性。あるがままに受け止める。変化に気づきやすくなる。自分の状態を眺めて知るのに役立つ。今、起こっていることを察知しよう。漫画でやり方を解説＜呼吸のマインドフルネス＞	怒りへの対処	食欲増進・過食 ・プロゲステロンの減少で味覚が変化する。濃い味付けに注意 ・甘いもの（間食）を食べ過ぎない。甘いものを食べ過ぎると血糖値が急激に上がったり下がったりするので頭痛を引き起こしたり、イライラが増す ・女性ホルモンを整える食事や栄養（大豆イソフラボンetc） ・対処法（チェック）：食事に気を付ける、こういう時期なんだと思う（マインドフルネス）。ちょっと食べ過ぎたけど、一時的なものだから、そんなに落ち込まなくてもいいかな（認知再構成）
3日目	10～15分	PMSの治療 ・薬物療法（低用量ピル）、気分安定剤、睡眠導入剤 ・心理療法（認知行動療法、マインドフルネス、リラクゼーション） ・運動療法 ・栄養療法  ・筋弛緩法、自律神経訓練法？ このアプリでつづろ心理療法について	マインドフルネス① セルフモニタリングの重要性。あるがままに受け止める。変化に気づきやすくなる。自分の状態を眺めて知るのに役立つ。今、起こっていることを察知しよう。漫画でやり方を解説＜呼吸のマインドフルネス＞	対人関係（アサーション）	むくみ ・プロゲステロンの働きで、体に水分を蓄えようとしてむくみが起きる。体が重くなる。靴がきつくなる。体重が増加する。 ・対処法：ストレッチ、マッサージで血行をよくする、軽い運動で水分の代謝をよくする。カルシウムやカリウムを含む食物をとると、むくみが解消しやすい。 →足のマッサージの動画
4日目	10～15分	呼吸法・リラクゼーション・筋弛緩法 ・10秒呼吸法  ワーク：リラクゼーション	マインドフルネス②＜ワークで音声を使い＞ボディスキャン。	生活リズムと身体ケア③ 胸が張るー乳房トラブルのケア ・胸が張ったり、かゆみを感じたり、ブラジャーが不快に感じる。胸のサイズが大きくなります。乳腺を拡張させるエストロゲンの分泌、乳腺発達させるプロゲステロンが原因。 ・ブラジャーは締め付けのないもので、スポーツブラなどにフィットするものを。症状が重い人は低用量ピルを	腹部のハリ ・次の生理に備えてたくさんの血液を子宮に送り込むため、子宮の重量が増加する。腰が重くなる、痛みがでる。マッサージや腰回りを温める。体を動かして血行をよくする。 ・プロゲステロンが腸管内の水分を体内にため込むので便が硬くなったり、おなかの動きがぶくぶくするの便秘になる。自律神経のバランスが崩れることも一因。お風呂にゆっくり入る、リラックスする。（コーピングリストチェック）
5日目	10～15分	女性ホルモンと一生の話（コラム）  宿題：リラクゼーション	生活リズムと身体ケア②  コラム①上手な婦人科受診のしかた メモを用意する。一番気になる症状、それが起きた時期や症状の変化、最後に月経があった日と期間、婦人科の既往歴、最近の健康診断の結果を持参するとよい。基礎体温を測定している人は2週間分を持っていく。婦人科では、子宮や卵巣の様子を調べるために内心という膈の中に器具をいれて検査をすることがあるので、受診時はスカートが良い。 コラム②PMS・PMDDの症状、治療の紹介？低用量ピル・漢方薬+CBT	生活リズムと身体ケア④ 胸が張るー乳房トラブルのケア ・胸が張ったり、かゆみを感じたり、ブラジャーが不快に感じる。胸のサイズが大きくなります。乳腺を拡張させるエストロゲンの分泌、乳腺発達させるプロゲステロンが原因。 ・ブラジャーは締め付けのないもので、スポーツブラなどにフィットするものを。症状が重い人は低用量ピルを	生活リズムと身体ケア④ 眠い・眠れない ・眠気が強い時→プロゲステロンは体を休ませる働きがあるため、強い眠気を感じたり、ホルモンバランスの乱れで睡眠ホルモンのメラトニンを大量に分泌させる。 ・目覚めと共に日光を浴びる、体内時計が働くとき間はメラトニンの生成が抑制されて夜はメラトニンが分泌されて眠れるetc 症状が重い時は気分安定剤、睡眠導入剤が処方されることも。（？） ・CBT的な対処法をチェックリストで選んでもらう。厚労省の12か条。 疲れださ ・ホルモンの働き、交感神経（活動や緊張）、副交感神経（休息や修復、リラクゼーション）の切り替えがうまくいかず交感神経が優位状態になるので症状がでる。

#### 4.4.2. 登録方法

1)インターネット調査会社は各被検者（未受診のうつ、不安、月経前症候群、うち不安重複群）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、400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。

被験者は、登録がなされるまで、介入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。一度登録された被験者は登録取り消し（データベースから抹消）はされない。ただし、被験者の故意・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。

#### 4.4.3 被験者登録先

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

〒141-0032 東京都品川区大崎 1-5-1 大崎センタービル 4F      Tel03-4330-8415

#### 4.4.4.観察・調査項目

##### （事前調査）

- (1) 被験者背景：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））、これまでにうつ・不安・月経前症候群の既往がない、精神科に通院していない、など
- (2) PHQ-9
- (3) GAD-7
- (4) PMDD 評価尺度（18～45歳の女性のみ）
- (5) HADS

##### （予備研究）介入後

- (1) PHQ-9
- (2) GAD-7
- (3) PMDD 評価尺度
- (4) 満足度アンケート
- (5) 健康被害（有害事象）の有無の確認

#### 4.4.5 予備研究スケジュール

項目	研究開始前	研究開始時	研究開始後			
			1週間	2週間	3週間	4週間
時期	1週間前	当日	1週間	2週間	3週間	4週間
アプリへの visit	登録	開始				終了
被験者背景の確認	○					—
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 PMDD (主要評価項目)	○					○
アンケート HADS	○					—
アンケート (満足度)						○
健康被害の観察*						○

#### 4.4.6 主要評価項目

研究開始前の事前調査<登録>における PMDD 評価尺度の分類をベースラインとし、介入終了時点との変化量、及び、PHQ-9, GAD-7 の変化量

<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、PMDD 評価尺度を使用する。

#### 4.4.7.副次評価項目

- ・ HADS (うつと不安の尺度)

主要評価項目で取る PHQ-9(抑うつ尺度)と GAD-7(不安尺度)の妥当性の検証のため

- ・ 安全性の評価

ウェブアンケートによる健康被害 (有害事象) 報告

(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。

- ・ 満足度の調査

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、現在のあなたのこころの健康の状態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

#### 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被験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被験者及び、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) の被験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被験者とする。

- 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 5 セッション (5 日分) 実施し、その後のアンケートに回答した被験者を解析の対象とする。

### 5.4. 被験者の取り扱い

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. 被験者背景の解析

各解析対象集団における被験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、閾値下のうつ不安重複は PHQ-9 と GAD-7 のスコア、未受診の月経前症候群は PMDD 評価尺度の判定である。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

本試験では一斉の被験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) 被験者登録期間：2024 年研究実施許可後～2024 年 12 月
  - 2) 被験者観察期間：2024 年研究実施許可後～2025 年 3 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

課題①の事前調査に関する利益・不利益は特に生じないものとする。

課題②の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被験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被験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

試験責任医師は、被験者から試験参加のウェブ上で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 被験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被験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被験者に提示し、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インフォームド・コンセントの手続を行う。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事前調査・介入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、事前調査・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分担者は、被験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、被験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被験者に提示し、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・コンセントの手続を行う。

#### 8.2.4.同意撤回について

同意後いつでも同意撤回が可能であり、メールでインターネット調査会社が連絡を受ける。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同意撤回の連絡ができるように、メールアドレスが記載されていて、同意後いつでも ID のみによる同意撤回の連絡ができる仕組みを設ける。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・試験担当者が確認し、試験責任医師・試験担当者が用意した同意撤回の連絡への回答をインターネット調査会社より送信する仕組みを設ける。

#### 8.2.5 被験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。被験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（被験者数含む）
- 3) 被験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) 被験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被験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被験者の自由意思によるものであり、被験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・撤回によって被験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被験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被験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、被験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、被験者の秘密は保全されること
- 12) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 13) 被験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) 被験者が試験及び被験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) 被験者が守るべき事項
- 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

次に掲げる要件の全てに該当すると判断したときは、研究対象者等の同意を受けずに研究を実施することができる。また、当該研究を実施した場合には、速やかに、説明事項を記載した文書によりインフォームド・コンセントの手続を行う。

- ① 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じていること。
- ② 介入を行う研究の場合には、通常の診療では十分な効果が期待できず、研究の実施により研究対象者の生命の危機が回避できる可能性が十分にあると認められること。
- ③ 研究の実施に伴って研究対象者に生じる負担及びリスクが必要最小限のものであること。
- ④ 代諾者又は代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと。」

## 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。本介入プログラムは、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、被験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. 健康被害発生時の被験者への対応

本研究は、月経前症候群が診断に及ばない閾値下（未病）の被験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、被験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。

## 10.3. 健康被害発生時の報告手順

試験が開始されてから終了までに発生したすべての有害事象は試験治療との因果関係の有無に関わらず報告し、有害事象が消失するか試験期間終了後（中止後）4週まで観察する。また、試験治療との因果関係があると判断された有害事象については試験期間終了時まですべて報告する。

## 10.4. 健康被害の評価に必要な記載内容

- 1) 健康被害の名称
- 2) 発現日
- 3) 転帰日
- 4) 転帰：回復、消失、軽快、回復または消失したが後遺症あり、未回復、死亡、不明
- 5) 処置（試験薬の投与）：変更なし、中止、休薬、減量、増量、該当せず
- 6) その他の処置：なし、薬物治療、その他
- 7) 重篤度：非重篤、重篤
- 8) 重症度：軽度、中等度、高度
- 9) 試験薬との因果関係：関連あり、関連なし

## 10.5. 健康被害の回復性と本研究との因果関係

有害事象の消失とは、有害事象がない状態、又は投与前の状態への回復とする。有害事象における試験薬との因果関係の判定に際しては、被験者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、時間的關係を勘案して判断する。

## 10.6. 重篤な健康被害発生時の取り扱い

### 10.6.1 重篤な健康被害の定義

重篤な有害事象とは、次のいずれかに該当するものとする。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのあるもの

- (3) 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現）
- (4) 障害につながるおそれのあるもの
- (5) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
- (6) (1)～(5)までに掲げる症例に準じて重篤であるもの
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

なお、(5)の「入院」には、再検査、追跡調査のための入院又は入院期間の延長、及び試験前より予定していた療法又は検査を試験中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等）は含まれない。（ただし、その入院中に新たに発生したものは有害事象として取扱う。）

#### 10.6.2. 報告の対象となる重篤な健康被害

試験期間中の全ての重篤な有害事象、および試験終了（中止）後に試験機器との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告する。

#### 10.6.3. 重篤な健康被害の報告手順

有害事象が発生し、試験責任医師等が重篤と判断した場合、次の手順に従い当該有害事象情報を取り扱う。

##### (1) 試験責任医師から臨床研究機関の長及び研究代表者への報告

試験責任医師は、因果関係に関わらず、当該有害事象情報を可能な限り速やかに実施医療機関の長及び研究代表者に報告する。報告は第1報（緊急報告）および第2報（詳細報告）とする。

（先進医療の場合は以下も追記：先進医療通知に基づいて当該通知添付の別紙7の様式第2号「先進医療に係る重篤な有害事象報告書」により厚生労働大臣および地方厚生（支）局長に報告する。）

##### (2) 厚生労働大臣への報告

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、実施医療機関の長が、厚生労働大臣への報告が必要と判断した場合には、実施医療機関の長は、「予期しない重篤な有害事象報告」（厚生労働省指定の別添の様式に準ずる）を作成し、厚生労働大臣に報告する。

##### (3) 追加情報の入手時の対応

当該有害事象が発生した臨床研究機関の臨床試験責任医師は、当該事象に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに臨床研究機関の長に追加報告を行う。当該追加情報の取扱いは、(2)、(3)の手順に準ずる。

##### (4) 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づく対応

市販後の薬剤については医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づいて対応し、必要に応じて厚生労働省に報告する。

## 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、自動的に被験者識別コードが割り振られ、被験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

なし

## 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
千葉大学子どもの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	吉田斎子	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
特任助教	仕子優樹	統計解析

### 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 閾値下月経前症候群の判定の助言  
(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、被験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、被験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被験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被験者に、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。調査に協力した人、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)の助成金によって賄われる。  
課題管理番号：23rea522113h0001

## 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(10):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.