

(2) 過量服薬をした患者に対する治療

過量服薬により入院してきていた患者には、パーソナリティ障害圏の診断をされる患者が多かった。過量服薬をした患者が緊急搬送をされ、精神科に入院となると、精神科病棟の看護師は入院してきた患者には、患者を追い込まないように、との考えから過量服薬の理由を尋ねないようにしていた。医師は理由を尋ね、看護師は身体的ケアを行う、という役割分担を行ってチームで対応していた。そのような患者の場合には、意識レベルや身体状態が改善すると退院してもらい（一泊入院等、在院期間は短期間のことが多い）、主治医のいるクリニックに報告し、入院した医療機関での治療は終了するという事例が多かった。

過量服薬で搬送されてくる患者で複数回の過量服薬経験のある人も多かった。しかし、救命処置をして翌日退院、というようなことが多く、普段は他のクリニックや他の医療機関に通院している患者が多いため、「他院のお客様」という意識もあり、入院治療時にあまり深く踏み込んだ関わりはしないことが多かったように思う。

パーソナリティ障害圏の診断以外の患者の過量服薬としては、うつ状態から過量服薬で自殺企図のケースも多い。

たとえば、60代後半の女性が入眠剤を過量服薬して搬送されてきた、というような事例などは、うつ症状があった。このような、うつで自殺を企図の過量服薬のケースの場合、身体症状が改善すれば退院となり、基本的には主治医のいる施設での治療となるが、本人や家族の希望により入院を継続し薬剤調整を行ったのちに退院となるケースもある。

(3) 過量服薬をする患者に対する情報提供

特に入院病棟では、過量服薬の起きた後に関わることが多く、事前に関わるということとはなかった。さらに、身体状況が改善するとすぐ退院されていたため、関わる時間はほとんどなかった。

向精神薬に関する情報提供という面では、薬物に関して患者が自分で調べていることも多く、薬物に関する知識を患者は持っていることも多い。

3) 一般身体疾患を有する患者の向精神薬による治療場面で行われている支援の実際と今後の看護師の役割

(1) 看護師への情報提供・支援

薬物療法に精通した精神科認定看護師が、一般身体科の看護師に向精神薬に関する情報提供などを行っている。精神科以外の入院病棟で働く看護師は、約束処方（不眠時、不穏時、不安時など）の頓服薬を使ったことのない看護師も多く、どのような状態で約束処方を服用するのが良いのか、そのタイミングや間隔がわからないことも多い。このため、状態像を具体的な説明や、服薬の間隔についての助言が行われたりしている。また、特に一般身体科の入院病棟の看護師などは、サイレース等の注射薬には慣れているのだが、向精神薬の特徴について説明し、できるだけ経口での服薬をすすめることなどを話す。

さらに、向精神薬を処方される患者について注意しなければならないこととして、EPS（錐体外路症状）やむせ、性機能関連の副作用（生理がこない、乳汁分泌）などについて必ず看護師に伝えている。

また、向精神薬に関する情報以外にも、身体抑制についての情報提供・教育なども行われている。施設からPEGやストーマを作るために入院した認知症の患者などで、入院期間にカテーテル類やPEG等の自己抜去を防ぐために身体抑制がされてしまうことなどがあり、抑制されていることで患者が不穏になり、せん妄と思われてしまうことなどがある。このため、向精神薬に関する情報だけでなく、身体抑制に関する情報提供やそれらをしないための支援は重要である。

(2) 患者や家族への情報提供・支援

向精神薬の服薬支援に関連して今後考えられる看護師の役割としては、患者本人および家族への情報提供、教育があるだろう。

精神科治療や、服用する向精神薬について考えるときには、入院中であれば今後は自宅へ退院するのか、転院するのか、食事を今後どうしていくのか、生活はどうするのか等の本人や家族の意向は重要な情報であると考えられる。

一般身体疾患を有する患者に対するリエゾン精神医療看護としては、精神科診察時に家族にも同席していただき患者本人の状態（以前との違い）や、今後の生活に関する意向などを聞きたいと考えるが、家族の同席が困難なときには、身体疾患治療を行っている入院病棟の看護師が、家族の意見や意向を伝えてくれている。このようなコミュニケーションは、患者のためのケアを考える上で重要と考える。

患者自身の考えを聞くことや、患者自身への説明に関しても重要であるが、患者の状況により実際にできることは異なる。入院中の認知症、せん妄の患者は自分の飲ん

でいる薬を全く把握していないことが多く、ご本人に薬に関する説明をするのも難しいこともある。うつを有する患者の場合には、薬を飲みたいと言われる方が多く、ご自身でなんのために服用する薬かを把握されている場合も多い。

患者の理解しやすい言葉で説明する、直接「むせることはありますか？」等と声をかけるといったことも行う必要がある。精神科薬物療法認定薬剤師等と連携して向精神薬治療や服薬指導を行うことは効果的であると考える。

ここまで挙げたことは入院診療場面でのことであり、外来診療場面では、看護師と本人や家族が話す時間などはないというのが現状であろう。

(3) 今後の情報提供のあり方、今後重要と考えられること

精神科で働く看護師だけでなく、全診療科で働く看護師への教育は必要だと思う。しかしながら、看護師養成のカリキュラムや卒後教育で、心理教育等、向精神薬や精神症状に関するカリキュラムがないのが現状である。

実践場面で感じることとして、向精神薬を飲み始めるときのケアはとても重要だと思う。入院診療場面においては、日中に診察が行われ、それから処方されるので、夕食後薬を飲むタイミングで、向精神薬をはじめて服用することになることが多い。その際に、「これなんの薬？」と患者が思ったり聞いたりする状況になる。このようなとき、夕食後の時間帯のため、医師、薬剤師はおらず、準夜勤の看護師が薬剤を手渡し、患者の疑問に対応することになるが、そこで適切に説明できるか、できているかとい

うと、とても難しいというのが現状である。

D. 考察

本研究では、看護師による向精神薬に対する情報提供・支援で問題となっていることを整理し、効果的な情報提供や支援を検討することを目的として、向精神薬を用いた診療場面の現状と看護師の果たす役割および Shared decision making について整理し検討した。以下に本研究より明らかになった結果について考察する。

1) 看護師が向精神薬に関する情報提供や支援に果たす役割

既存資料の探索からも、本研究でのヒアリングの結果からも、看護師は医療チームの中でも患者の生活や治療に対する期待や要望について患者と話す機会の多い職種であり、また、特に入院治療の場面など、外来治療以外の場面において、向精神薬による薬物療法やその他の療法を患者が受けるときにその場にいることの多い職種であると認識されていることがわかった。

患者へ質の高い精神科医療を提供していくために今後さらに強化されると良いと思われる看護師の知識や技術としては、向精神薬の薬理作用（向精神薬の効果や副作用の特徴、発現時間や効果持続時間など）に対する知識、向精神薬をはじめとした薬物療法だけに頼らないケアの構築（薬物療法以外の方法についての知識や実践技術）が挙げられた。

また、精神科以外の診療科でも向精神薬は用いられており、患者だけでなく、精神科以外の診療科で働く看護師に対して、向精神薬やその他精神科の治療や関わりにつ

いての情報提供や実践の支援をすることの重要性も指摘されていた。看護師が知識や技術を身につけるための情報提供や支援の方策については今後も継続して考える必要がある課題と考えられた。

また、治療や向精神薬に対しての患者の期待や要望を聞き、患者へ向精神薬に関しての情報提供を行っていく必要があることは既存資料の分析からも明らかであり、入院治療場面だけでなく、外来診察場面でも、これらの情報共有や情報提供を推進する必要があると考えられた。看護師には特に、患者の生活や期待、要望を患者自身の言葉で聞くこと、治療に関して、より正確な情報、知識を提供する役割があることが示唆された。

2) 精神科における Shared decision making の推進

精神科における Shared decision making は精神保健医療の質の向上につながり、患者の治療への参加を高め、医療への満足度を高めていることがわかった。また、Shared decision making は実行可能で、要する時間も通常のケアと同等であるという結果であった。

また、精神保健医療サービスの利用者から、薬物やその副作用についての情報が特に求められていること、利用者や患者は医療での決定に関わりたいたいと思っていることが示されていた。

精神科医療保健サービスの提供場面でも、今後 Shared decision making の推進がなされることが望ましいこと、その推進のためには、時間の確保や役割の分担などのケア提

供システムの工夫がさらに求められることが、既存資料の探索およびヒアリングから明らかになった。

E. 結論

向精神薬に対する情報提供・支援をすることと、精神科領域においても Shared decision making の導入を推進していく必要性が明らかになった。

看護師には特に、患者の生活や期待、要望を患者自身や家族の言葉で聞くこと、向精神薬をはじめとした薬物療法や治療に関する、より正確な情報、知識を提供する役割がある。しかしその役割を遂行していくためには多職種との役割分担および役割の共有、システムの工夫も必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision making in the medical encounter: What does it mean? (or it takes at least two to tango). *Social Science & Medicine*. 1997; 44(5): 681-692.
2. Connor SL, Wilson R. It's important that they learn from us for mental health to progress. *Journal of Mental Health*. 2006;15(4):461-74.
3. Deegan PE, Rapp C, Holter M, Rieffer M. A program to support Shared decision making in an outpatient psychiatric medication clinic. *Psychiatric Services*. 2008;59(6): 603-5.
4. Deegan PE. The lived experience of using psychiatric medication in the recovery process and a Shared decision making program to support it. *Psychiatric Rehabilitation Journal*. 2007;31(1):62-9.
5. 萱間真美（主任研究者）. 精神疾患を有する人の地域生活を支えるエビデンスに基づいた看護ガイドラインの開発 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）平成 20 年度総括研究報告書. 2009.
6. Patel SR, Bakken S, Ruland C. Recent advances in Shared decision making for mental health. *Current Opinion in Psychiatry*. 2008;21(6):606-12.

III. 資料

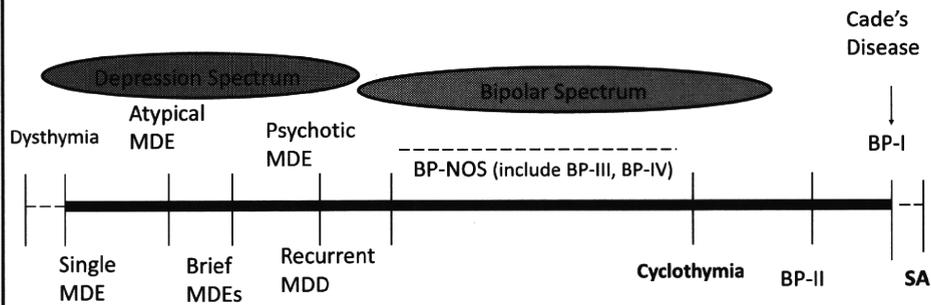
うつ病の薬物治療 evidence update

独立行政法人国立精神・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
臨床研究支援室
中川敦夫

Major Depression and Subgroups

治療における診断の問題

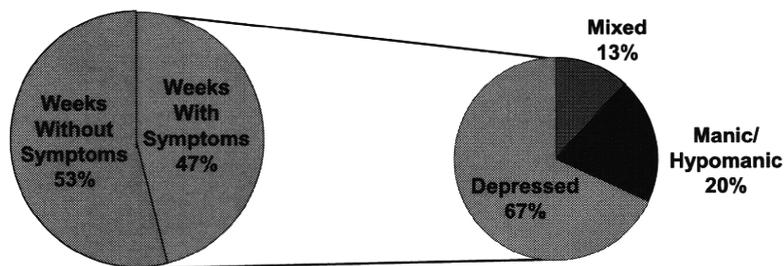
Mood Disorder Spectrum



BP-NOS= bipolar disorder, not otherwise specified. This could include mania or hypomania only on antidepressants, recurrent MDD with underlying hyperthymia, or recurrent MDD with a first-degree relative with bipolar disorder.
SA=schizoaffective disorder, bipolar type, can be seen as a more severe version of MDI.

SN Ghaemi, JY Ko, FK Goodwin, Cade's Disease and beyond, Canadian Journal of Psychiatry, 2002, 47:125-134

Long-term Frequency of Depressive Symptoms in Bipolar I Disorders (n=146, NIMH Collaborative study)



Patients with bipolar I disorder experienced mood symptoms nearly half of the time during a 12.8-year follow-up period.

Depressive symptoms were predominant

- Depression was 3.5-fold more frequent than mania
- 90% of patients had at least 1 week of depressive symptoms
- Depression (but not mania) predicted greater future illness burden

Judd et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:530-537.

Impact of Major Disorder Spectrum Subgroup National Comorbid Survey-R (n=5692)

Measure	BP-I		BP-II		subBP-NOS		MDD		Major Depression With Hypomania vs. Major Depression With Subthreshold Hypomania		Major Depression With Subthreshold Hypomania vs. Major Depression Only	
	%	SE	%	SE	%	SE	%	SE	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
Treatment for mood disorders												
Lifetime	86.2	3.3	81.2	3.9	64.9	2.4	64.8	1.8	2.4*	1.4-4.0	1.0	0.8-1.4
Past 12 months	67.7	8.8	46.3	5.4	38.8	3.9	38.3	2.3	1.7*	1.2-2.4	1.2	0.9-1.5
Comorbidity disorders (lifetime)												
Anxiety	87.1	4.8	82.6	3.3	72.2	2.8	52.6	1.7	1.9*	1.2-3.0	2.3*	1.8-3.0
Substance use	63.9	4.6	41.8	3.7	35.3	2.3	18.0	1.5	1.4	1.0-2.0	2.3*	1.7-3.1
Behavioral problem	69.0	5.5	50.4	5.1	41.1	2.1	19.2	1.0	1.7*	1.1-2.6	2.3*	1.8-2.9
Suicide attempts (lifetime)	66.1	7.1	50.2	6.7	40.7	3.3	31.2	3.2	1.5	0.9-2.7	1.4	1.0-2.1
Role impairment indicated on the Sheehan Disability Scale (past 12 months)												
Severe	94.3	3.8	91.9	3.8	67.1	4.0	61.5	2.3	5.6**	2.0-16.2	1.3*	0.9-1.9
Moderate	5.7	3.8	7.0	3.6	24.7	3.7	27.6	2.2				
Mild	NA	NA	1.1	1.2	6.2	1.8	7.8	1.3				
None	NA	NA	NA	NA	2.0	1.1	3.1	0.8				

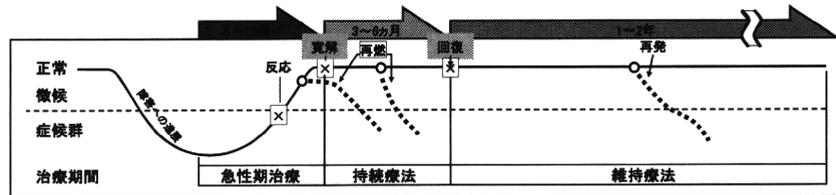
* Respondents with severe symptoms compared with all others.
**p<0.05.

Angst et al., American Journal of Psychiatry 2010;167:1194-1201

Major Depression: Relapse and Treatment-Resistant Depression (TRD)

治療における縦断的問題： 再発と治療抵抗

うつ病治療の各フェーズ



✓治療の導入は慎重に(1-2週間ごとの評価)

- 1種類の抗うつ薬で寛解に至るのは50%
- 6-8週間で効果がなければ次の手を、複数の治療で寛解に至るのは70%

✓再燃・再発を防ぐために持続・維持療法が必要

- はじめてのうつ病エピソードを認める者は4-9か月の維持療法を行う
- 2回以上うつ病エピソードを認める者はより長期の維持療法を行う

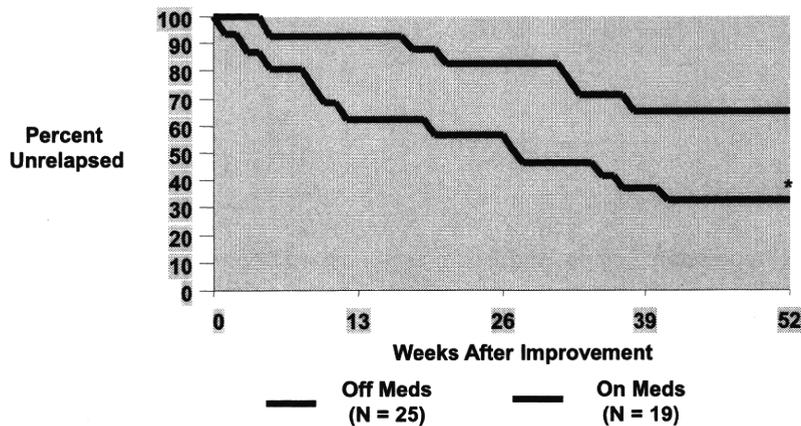
Kupfer et al., JCP 1991

薬剤選択の際に患者と検討すべき事項

- ✓予見される治療効果
- ✓有害事象
- ✓中断・離脱症候
- ✓治療反応が予測されるまでの期間

[The Maudsley Prescribing Guideline 10th edition 2009]

Observational Study: Antidepressant Continuation

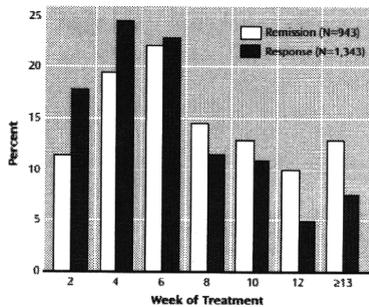


*Termination of AD medication significantly associated with an increased risk of depression relapse, $P = 0.0065$.

Altshuler L et al. *J Clin Psychiatry*. 2001;62: 612-616.

早期治療反応群と遅延治療反応群(治療抵抗性) STAR*D data

FIGURE 3. Percent of 2,876 Outpatients With Nonpsychotic Major Depressive Disorder Who Achieved Response or Remission Defined by 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report (QIDS-SR), Scores by Week of Treatment*



うつ病治療による治療反応の達成率は治療開始後2-6週目に多く、以降は減少していき傾向にある

* Response was defined as improvement of $\geq 50\%$ in QIDS-SR score from baseline. Remission was defined as a QIDS-SR score of ≤ 5 at endpoint.

Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry 2006 Jan;163(1):28-40.を改変

Maudsley Staging Method for Treatment Resistance Depression

項目	重症区分	得点
現在のうつ病episode期間	治療期間は問わない 急性(≤ 12 ヶ月)	1
	亜急性(13-24ヶ月)	2
	慢性(> 24 ヶ月)	3
Baselineでのうつ病重症度	ICD-10症状 ≤ 3 項目 亜症候性subsyndromal	1
	ICD-10症状 4-5項目 軽症	2
	ICD-10症状 6-7項目 中等症	3
	ICD-10症状 ≥ 8 項目 重症(精神病を伴わない)	4
	ICD-10症状 ≥ 8 項目 + 妄想 重症(精神病を伴う)	5
抗うつ薬治療の不奏功数 Maudsley Guidelineに基づき、有効治療用量を6週間以上投与を十分条件とする	Level 1: 1-2種類の抗うつ薬	1
	Level 2: 3-4種類の抗うつ薬	2
	Level 3: 5-6種類の抗うつ薬	3
	Level 4: 7-10種類の抗うつ薬	4
	Level 5: > 10 種類の抗うつ薬	5
Augmentation療法の有無 Li, 抗てんかん薬、甲状腺ホルモン、抗精神病薬を6週間以上投与を十分条件とする	なし	0
	あり、既往あり	1
ECTの有無 1クール8回以上を十分条件とする	なし	0
	あり、既往あり	1

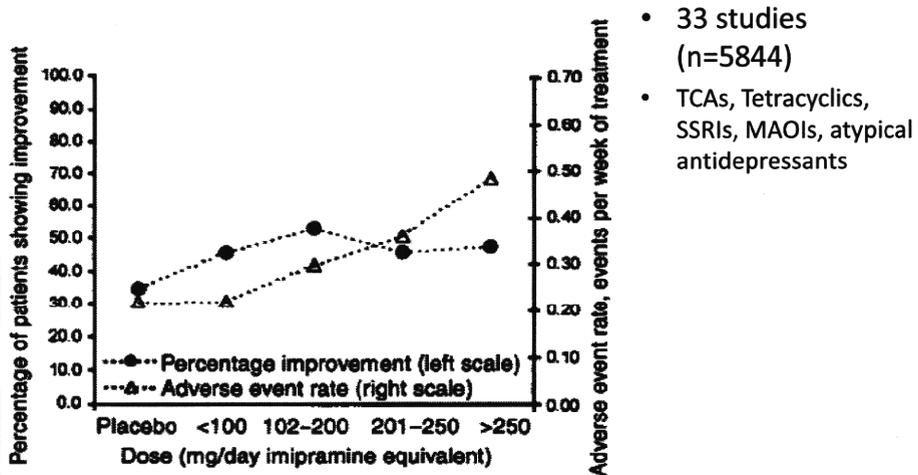
軽症TRD: 3-6点 中等度TRD: 7-10点 重症TRD: 11-15点

Fekadu et al., A multimodel tool to quantify treatment resistance in depression: The Maudsley Staging Method, JCP Jan 27, 2009; e1-e8(pii:ej08m04309)

Optimal dose of antidepressants

抗うつ薬の最適用量の問題

治療改善達成率と1週間における有害事象発生率



- 33 studies (n=5844)
- TCAs, Tetracyclics, SSRIs, MAOIs, atypical antidepressants

Bolini et al., British Journal of Psychiatry 1999;174:297-303

Recognized minimum effective doses for Antidepressants
The Maudsley Prescribing Guideline 10th edition 2009

Drug	Minimum Effective Dose (mg/day) (IMI equivalent)	
TCAs	At least 75-100mg/day, possibly 125mg/day	
SSRIs		
Fluvoxamine	50mg/day	IMI: 50
Paroxetine	20mg/day	IMI: 75
Sertraline	50mg/day	IMI: 75
Others		
Milnacipran	50mg/day	IMI: 75
Duloxetine	60mg/day	
Mirtazapine	30mg/day	IMI:150
Trazaodone	150mg/day	IMI:75

TABLE 6. Dosing of Medications Shown to Be Effective in Treating Major Depressive Disorder^a

Generic Name	Starting Dose (mg/day) ^b	Usual Dose (mg/day) ^c
Selective serotonin reuptake inhibitors^d		
Citalopram	20	20-60 ^e
Escitalopram	10	10-20
Fluoxetine	20	20-60 ^e
Paroxetine	20	20-60 ^e
Paroxetine, extended release	12.5	25-75
Sertraline	50	50-200 ^e
Dopamine norepinephrine reuptake inhibitor^d		
Bupropion, immediate release	150	300-450
Bupropion, sustained release	150	300-400
Bupropion, extended release	150	300-450
Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors^d		
Venlafaxine, immediate release	37.5	75-375
Venlafaxine, extended release	37.5	75-375
Desvenlafaxine	50	50 ^e
Duloxetine	60	60-120
Serotonin modulators		
Nefazodone	50	150-300
Trazodone ^g	150	150-600
Norepinephrine-serotonin modulator		
Mirtazapine ^g	15	15-45
Tricyclics and tetracyclics		
Amiripipryline	25-50	100-300
Doxepin	25-50	100-300
Imipramine	25-50	100-300
Desipramine	25-50	100-300
Nortriptyline	25	30-200
Trimipramine	25-50	75-300
Protriptyline	10-20	20-60
Maprotiline	75	100-225
Monamine oxidase inhibitors (MAOIs)		
Irreversible, nonselective inhibitors		
Phenelzine	15	45-90
Tranylcypromine	10	30-60
Isocarboxazid	10-20	30-60
Reversible, MAO B selective inhibitor		
Seligiline, rasagiline ^h	6	6-12
Reversible MAO A selective inhibitor		
Moclobemide	150	100-600

^aFor convenience, medications other than TCAs have been classified by their presumed mechanism of action. However, the exact mechanism of action of several medications has yet to be determined or varies by dose. ^bLower starting doses are recommended for elderly patients and for patients with panic disorder, significant anxiety or hepatic disease, and co-occurring general medical conditions. ^cFor some of these medications (e.g., TCAs) the upper dosing limit reflects risk of toxicity or need for plasma level assessment, whereas for other medications (e.g., SSRIs), higher doses can be used safely but without evidence for overall superior efficacy. ^dThese medications are likely to be optimal medications in terms of safety, the patient's acceptance of side effects, and the quantity and quality of clinical trial data. ^eDose varies with diagnosis; see text for specific guidelines. ^fHas been used at doses up to 600 mg/day, although doses above 50 mg/day may not provide additional benefit. ^gThis medication is not typically used for this indication. ^hSeligiline selectively inhibits MAO B at low doses but inhibits both MAO A and MAO B at the higher doses that are typically required for antidepressant activity.

APA Practice Guideline for
the treatment of patients
with major depressive
disorder 3rd edition , 2010

Randomized dose-increase studies in TRD

Study	n	TRD definition: insufficient improvement following- Drug	Lead-in (wks)	Study (wks)	Intervention (High dose)	Comparator	Result Difference in HDRS score (baseline-endpoint)
Dornseif et al., 1989	371	Fluoxetine 20mg	3	5	Fluoxetine 60mg	Fluoxetine 20mg	High=Comp
Schweitzer et al., 1990	77	Fluoxetine 20mg	3	5	Fluoxetine 60mg	Fluoxetine 20mg	High=Comp
Fava et al., 1994	41	Fluoxetine 20mg	8	4	Fluoxetine 40-60mg	+Li vs +Desipramine	High>+Li=+Desipramine
Benkert et al., 1997	86	Paroxetine 40mg	3	3	Paroxetine 40mg	Paroxetine 20mg	High=Comp
Benkert et al., 1997	88	Maprotiline 100mg	3	3	Maprotiline 150mg	Maprotiline 100mg	High=Comp
Fava et al., 2002	101	Fluoxetine 20mg	8	4	Fluoxetine 40-60mg	+Li vs +Desipramine	High=+Li=+Desipramine
Licht and Qvitzau, 2002	295	Sertraline 50mg→100mg	4→2	5	Sertraline 200mg	SER100mg vs +Mianserine	SER100=MIAN>SER200
Heiligenstein 2002	29 ^a	Fluoxetine 20mg	9	10	Fluoxetine 40-60mg	Fluoxetine 20mg	High=Comp
Eli Lilly F1J-AY-HMCZ	202	Duloxetine 60mg ^b	4	4	Duloxetine 90-120mg	Duloxetine 60mg	High=Comp
Kornstein et al., 2008	255	Duloxetine 60mg	6	8	Duloxetine 120mg	Duloxetine 60mg	High=Comp
Ruhe et al., 2008	255	Paroxetine 20mg	6	6	Paroxetine 30-50mg	Paroxetine 20mg	High=Comp

^a Patients aged 9-17 years, ^b Open label study

SSRIを増量しても治療効果をも高めることは期待しにくい

FUTURE RESEARCH NEEDS

- Much work remains to be done on medication intervention in depression.
- We should address the comparative efficacies, relative short- and long-term side effect profiles, and specific clinical indications of different antidepressant medications, augmentation strategies (e.g., second-generation antipsychotic medications, lithium, thyroid hormone) and combination treatment approaches (e.g., SSRIs and other moieties).
- *This would include determining if particular treatments or combinations of treatments have differential efficacy in specific subgroups of patients with depression (e.g., patients with psychotic depression) and, for medications other than the TCAs, whether relationships exist between medication blood levels and therapeutic responses or side effects.*
- Initial studies of monotherapy with second-generation antipsychotic agents appear promising, but additional study of the acute and long-term benefits and side effects is essential.
- The definition and implications of treatment-resistance for treatment selection also requires further clarification.

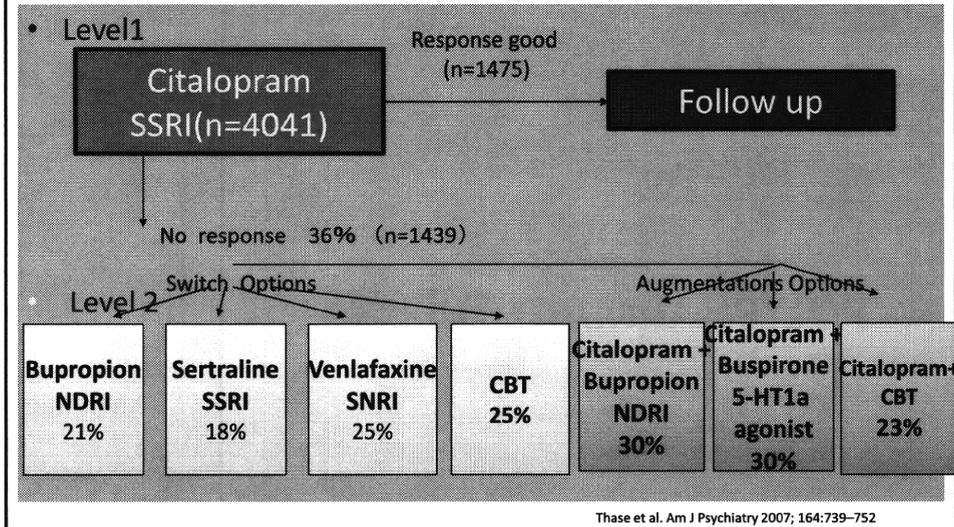
APA Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder 3rd edition , 2010

POLYPHARMACYの問題

**RATIONAL POLYPHARMACY:
AUGUMENTATION**

次の手は? Switch? Augmentation?

組み合わせをすると、No responseの患者でも23-30%は治療反応を示した



Polypharmacy strategies for TRD

Double-blind studies of mianserin/ mirtazapine augmentation

Study	n	Study (wks)	Intervention (dose)	Comparator (TCAs)	Result Difference in HDRS or MADRS score (baseline-endpoint)
Maes et al., 1992	31	5	Mianserin 7.5mg+comp	Fluoxetine 20mg	Int>Comp
Ferreri et al., 2001	104	6	Mianserin 30mg+comp	Fluoxetine 20mg	Int>Comp
Carpenter et al., 2002	26	4	Mirtazapine 15-30mg+comp	Fluoxetine 20mg	Int>Comp
Licht and Qvitzau, 2002	295	6	Mianserin 30mg+comp	Sertraline 100mg	Int=Comp

Sertraline+mianserin vs sertralineの増量 Augmentationの方が勝る

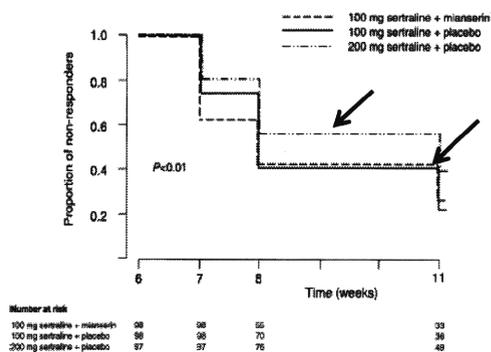


Fig. 2 Kaplan-Meier survival curves from primary endpoint (achieving at least a 50% reduction in score on the Hamilton depression scale)

Licht RW, Qvitza S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(2):143-51

INITIAL TREATMENT STRATEGIES FOR EARLY IMPROVEMENT

41臨床試験(n=6562)のmeta-analysis

Early improversはstable responseとstable remissionを予測

Early improver のstable response感度: 81-98%、stable remission感度: 87-100%

Early improver のStable Responderの予測性		
Treatment	Sensitivity %	Specificity %
Placebo (n=640)	88	60
Mirtazapine (n=3397)	91	48
Mirtazapine (rapid titration, n=202)	98	43
Venlafaxine (rapid titration, n=189)	96	45
SSRI (n=1375)	88	50
TCA (n=709)	89	46
Other (n=237)	81	53

Early improver のStable Remitterの予測性		
Treatment	Sensitivity %	Specificity %
Placebo (n=640)	91	53
Mirtazapine (n=3397)	93	38
Mirtazapine (rapid titration, n=202)	100	30
Venlafaxine (rapid titration, n=189)	100	33
SSRI (n=1375)	90	42
TCA (n=709)	92	37
Other (n=237)	87	44

Early improvers: >=20% reduction of HDRS within the first 2 weeks
 Stable response: 50% baseline reduction of HDRS at 4 weeks and after.
 Stable remission: HDRS<=7 at 4 weeks and after.

Funded by unrestricted educational grant from Organon

Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. J Clin Psychiatry 2009 Mar;70(3):344-353.

Polypharmacy from the onset of MDD treatment Double-blind studies of mianserin/ mirtazapine augmentation

Study	n	Study (wks)	Intervention (dose)	Comparator (TCAs)	Result
Lauritzen et al., 1992	40	6	Mianserin 30mg+comp	Imipramine	Int>Comp
Dam et al., 1998	34	6	Mianserin 30mg+comp	Fluoxetine 20mg	Int>Comp
Maes et al., 1999	31	5	Mianserin 7.5mg+comp	Fluoxetine 20mg	Int>Comp
Blier et al., 2009	61	6	Mirtazapine 30-45mg+comp	Paroxetine 20-30mg	Int>Comp
Blier et al., 2010	105	6	Mirtazapine 30mg+comp Venlafaxine 225mg+comp Bupropion 150mg+comp	Fluoxetine 20mg	VENL+FLX=MIRT+FLX=BUP+FLX>FLX

Polypharmacy from the onset of MDD treatment
Double-blind studies of typical antipsychotic augmentation

Study	n	Study (wks)	Intervention (Antipsychotics)	Comparator (TCAs)	Result
Rickels et al., 1967	131	4	Fluphenazine 1.5-3mg+Comp	Amitriptyline 75-100mg	APs=Comp
Desilverio et al., 1970	138	4	Perphenazine 8mg+Comp	Amitriptyline 100mg	APs=Comp
Rickels et al., 1972	100	4	Perphenazine 6-12mg+AMI 100-150mg	Doxepin 100-150mg	APs=Comp
Rickels et al., 1982	130	4	Perphenazine 8-12mg+AMI 100-150mg	Doxepin 100-150mg	APs=Comp
Bennett et al., 1984	14	3	Thioridazine 100mg+Comp	Desipramine 200mg	Aps>Comp (day 7 ,14only)
Feet et al., 1985	63	8	Dixyrazine 50mg or 100- 200mg+Comp	Imipramine 100-200mg	APs=Comp

**PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL
STUDIES**

Pharmacovigilance



Boston Collaborative Drug Surveillance Program

- The Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) was established in 1966. It was the first group to conduct formal epidemiologic research to quantify the potential adverse effects of prescription drugs utilizing in-hospital monitoring and had a pioneering role in the development and application of methods in drug epidemiology.
- Today the BCDSP conducts studies in the field of pharmacoepidemiology using large automated patient databases including the UK General Practice Research Database (GPRD). The BCDSP made a major contribution to the development and validation of the GPRD and has unique experience in the design and execution of pharmacoepidemiological studies with this database.
- Studies conducted in recent years cover a broad range of drugs and outcomes. Research studies are either investigator-initiated or performed on a contract basis in collaboration with regulatory authorities or the pharmaceutical industry. The BCDSP has published more than 400 pharmacoepidemiological studies and methodological reviews in peer-reviewed medical journals of which more than 150 are based on data from the GPRD.
- The BCDSP also offers programs of professional education in drug epidemiology and welcomes collaborators from government, industry and academia.

- Jick SS, Li L. Antidepressant drugs in relation to venous thromboembolism. *Pharmacotherapy* 2008;28(2):144-150.
- Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* 2004;292:338-343.

Pharmacovigilance

Much more than *the* database

GPRD*

The General Practice Research Database

<http://www.gprd.com/home/>

- The General Practice Research Database (GPRD) is the world's largest database of anonymised longitudinal medical records from primary care linked with other datasets.
- Containing comprehensive observational data from real-life clinical practice, it provides analytical insight for a wide range of applications in clinical trials, drug safety, outcomes research, clinical epidemiology and genetic research.
- The GPRD Division provides data, research and other services as well as tool to support medical and public health research.

