

Hamazaki K, Hashimoto K, Hamazaki T.	posttraumatic stress disorder after accidental injury: an open-label pilot study.	armacol			
Matsuoka Y, Nishi D, Yonemoto N, Nakajima S, Kim Y.	Towards an explanation of inconsistent rates of posttraumatic stress disorder across different countries: infant mortality rate as a marker of social circumstances and basic population health.	Psychothe r Psychosom	79(1)	56-7	2010
Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M.	Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy.	Acta Paediatr.	99(4)	581-4	2010
Nagai S, Andrianarimanana D, Rabesandratana N, Yonemoto N, Nakayama T, Mori R.	Earlier versus later continuous Kangaroo Mother Care (KMC) for stable low-birth-weight infants: a randomized controlled trial.	Acta Paediatr	99(6)	827-35	2010
Nishi D, Matsuoka Y, Yonemoto N, Noguchi H, Kim Y, Kanba S.	Peritraumatic Distress Inventory as a predictor of post-traumatic stress disorder after a severe motor vehicle accident.	Psychiatry Clin Neurosci	64(2)	149-56	2010
Nishida A, Sasaki T, Nishimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Yamada T, Takami T, Shimodera S,	Psychotic-like experiences are associated with suicidal feelings and deliberate self-harm behaviors in adolescents aged 12-15 years.	Acta Psychiatr Scand	121(4)	301-7	2010

Itokawa M, Asukai N, Okazaki Y.					
Nishii H, Yamazawa R, Shimodera S, Suzuki M, Hasegawa T, Mizuno M	Clinical and social determinants of a longer duration of untreated psychosis of schizophrenia in a Japanese population.	Early Interv Psychiatry	4(2)	182-8	2010
Nishiyama C, Iwami T, Kawamura T, Ando M, Yonemoto N, Hiraide A, Nonogi H.	Quality of chest compressions during continuous CPR: comparison between chest compression-only CPR and conventional CPR.	Resuscitation	81(9)	1152-5	2010
Ogawa S, Furukawa TA, Nakano Y, Funayama T, Watanabe N, Noguchi Y, Sasaki M	Interoceptive hypersensitivity as prognostic factor among patients with panic disorder who have received cognitive behavioral therapy	J Behav Ther Exp Psychiatry	41	325-9	2010
Ohtsuki T, Inagaki M, Oikawa Y, Saitoh A, Kurosawa M, Muramatsu K, Yamada M	Multiple barriers against successful care provision for depressed patients in general internal medicine in a Japanese rural hospital: a cross-sectional study	BMC Psychiatry	10	30	2010
Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA	Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression	Cochrane Database Syst Rev	3	CD006114	2010

Oshima N, Nishida A, Fukushima M, Shimodera S, Kasai K, Okazaki Y, Sasaki T.	Psychotic-like experiences (PLEs) and mental health status in twin and singleton Japanese high school students.	Early Interv Psychiatry	4(3)	206-13	2010
Watanabe N, Furukawa TA, Chen J, Kinoshita Y, Nakano Y, Ogawa S, Funayama T, Ietsugu T, Noda Y	Change in quality of life and their predictors in the long-term follow-up after group cognitive behavioral therapy for social anxiety disorder: a prospective cohort study	BMC Psychiatry	10	81	2010
Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML	Brief Behavioral Therapy for Refractory Insomnia in Residual Depression: Assessor-Blind, Randomized Controlled Trial	J Clin Psychiatry			in press
Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA	Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis	CNS Drugs.	24	35-53	2010
Yamamoto N, Inada T, Shimodera S, Morokuma I,	Brief PANSS to assess and monitor the overall severity of schizophrenia.	Psychiatry Clin Neurosci	64(3)	262-7	2010

Furukawa TA.					
稲垣 正俊	適応障害	精神科治療学	25	170-171	2010
稲垣正俊	うつ病対策と自殺対策	日本精神科病院協会雑誌	29	40-44	2010
稲垣正俊, 大槻露華	精神保健・自殺問題の実践を科学する	公衆衛生	74	790-794	2010
下寺信次	心理教育③: 訪問による家族心理教育 第4章専門家が知っておきたい基本技術	精神科臨床サービス	10	379-81	2010
下寺信次	日常診療におけるうつ病と痛み	日本医事新報	第4506号	58-61	2010
下寺信次、河村葵、片岡賢一	高知大学医学部神経精神科における「アーリーサイコーシス外来	精神科	17	247-51	2010
下寺信次、藤田博一、下寺由佳	うつ病の心理教育	臨床精神医学	39(6)	775-8	2010
金田昌子, 尾崎紀夫	産褥期うつ病の予防.	産婦人科治療	301(4)	380-384	2010
三野善央、下寺信次、藤田博一、諸隈一平、米倉裕希子、何玲、周防美智子、山口創生、井上新平、馬場園明	統合失調症における家族心理教育の費用便益分析	社会問題研究	59	1-6	2010
山田光彦, 稲垣正俊	わが国における自殺予防に関する政策	臨床精神医学	39	1387-1393	2010
水野雅文、小林啓之、下寺信次、松本和紀、Thomas H. McGlashan	精神疾患の早期発見と早期治療 座談会	臨床精神薬理	13	1373-87	2010
泉本雄司、下寺信次	子どもの「うつ」の臨床尺度	児童心理	64(8)	25-30	2010

	と調査研究 特集 子ども と「うつ」				
米本直裕, 稲垣正俊, 山田光彦	12の抗うつ薬はどれも同じ か?—マルチプルトリート メントメタアナリシスが開 く新しいエビデンス—	臨床精神薬 理	13	1975・1 984	2010

III. 資料

開始前

- .1 研究プロトコル
- .2 研究プロトコル(英文)
- .3 個人情報保護誓約書
- .4 SUN®D 参加施設情報調査票
- .5 施設登録・割り付け・脱落手順書
- .6 施設登録表・割り付け通知表
- .7 実施手順表
- .8 サイト事務手順表
- .9 サイト医師手順表
- .10 サイトCRC 手順票

0 毎日（第0週）

- 0.1 初診患者スクリーニング名簿
- 0.2 適格基準のカンニング用紙
- 0.3 患者向けリーフレット
- 0.4 PRIME-MD 初診時用
- 0.5 PRIME-MD 初診時患者さんに見ていただくラミネート用
- 0.6 ジェイゾロフトの飲み方説明用紙

1 第1週

- 1.1 説明同意文書
- 1.2 患者連絡票
- 1.3 PHQ9
- 1.4 FIBSER
- 1.5 選択基準確認用紙、割り付け連絡用紙、追跡用紙
- 1.6 患者さん用電話面接予定表
- 1.7 被験者負担軽減用謝品の運用に関する手順
- 1.8 その受領書(2000円用と4000円用)

2 その後

- 2.1 第25週経過質問票
- 2.2 レメロン・リフレックスの飲み方説明用紙
- 2.3 自殺性対処マニュアル

2.4 有害事象報告手順書

2.5 有害事象評価マニュアル

2.6 有害事象評価マニュアルによる医薬品安全性情報報告書テンプレート

3 整理

3.1 原資料管理保管手順書

3.2 個人情報管理手順書

3.3 ドクター、コメディカルへの謝金取り扱い手順書

3.4 メーカーからの新規副作用情報伝達手順書

3.5 中央評価者のブラインド性評価手順書

3.6 施設監査手順書

3.7 データ安全性委員会手順書

3.8 倫理委員会への申請、変更、報告に関する手順書

4 EDC

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 研究プロトコル

Strategic Use of New generation antidepressants for Depression (SUN ☺ D)
Study Protocol

主任研究者： 古川壽亮¹

共同主任研究者： 明智龍男²、渡辺範雄²、下寺信次³、山田光彦⁴、稲垣正俊⁴、三木和平⁵

統計解析責任者： 米本直裕⁶

- 1) 京都大学大学院医学研究科 健康増進・行動学分野
- 2) 名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学分野
- 3) 高知大学教育研究部医療学系 神経精神科学
- 4) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神薬理研究部
- 5) 医療法人社団ラルゴ 三木メンタルクリニック
- 6) 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

最終版	2010年4月5日
第1版	2010年4月14日
第2版	2010年9月1日
第3版	2010年10月11日

研究事務局： 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野
(研究代表者) 古川壽亮
Tel: 075-753-9491 Fax: 075-753-4641 携帯:080-5762-6231
Email: furukawa@kuhp.kyoto-u.ac.jp
(研究事務局秘書) 東枝多恵子、林正子、木田直美
Tel: 075-753-4451 Fax: 075-753-4452 携帯:080-5762-6232
Email: taetatsu0211happiness@gmail.com

本臨床試験は ClinicalTrials.gov NCT01109693 および JapicCTI-101199 (100722016055)として登録されている

略語および用語の定義一覧

5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
BDI2	Beck Depression Inventory-II	ベック抑うつ質問票第2版
C-CASA	Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment	コロンビア自殺評価分類アルゴリズム
CRC	Clinical Research Coordinator	臨床研究コーディネータ
CRO	Contract Research Organization	開発業務受託機関
CYP	Cytochrome pigment	シトクロム色素
DALY	Disability-Adjusted Life Years	障害調整生命年
DSMB	Data Safety Monitoring Board	データ・安全性管理委員会
EDC	Electronic Data Capturing	電子的臨床検査情報収集システム
FIBSER	Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating	副作用総合評価票
IMS	IMS	アイ・エム・エス
MANGA	Meta-Analyses of New Generation Antidepressants	新規抗うつ剤のネットワークメタアナリシス研究
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
NICE	National Institute of Clinical Excellence	英国国立医療技術評価機構
NaSSA	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant	ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤
NNT	Number needed to treat	治療必要症例数
PHQ9	Personal Health Questionnaire-9	こころとからだの質問票
RCT	Randomized controlled trial	無作為割り付け比較試験
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関
SNRI	Serotonin & Noradrenalin Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression	うつ病軽減のための治療選択肢配列に関する大規模無作為割り付け比較試験
SUN*D	Strategic Use of New generation antidepressants for Depression	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

目次

0. 臨床試験の概要	7
0.1. 目的	7
0.2. 試験デザイン	7
0.3. 試験のフローチャート	7
0.4. 試験薬の名称	7
0.5. 試験の対象	8
0.6. 試験薬の投与方法	8
0.7. 検査スケジュール	8
0.8. 評価項目	9
0.9. 目標症例数	9
0.10. 試験実施期間	9
1. 試験の背景	10
1.1. 日本国民の健康にとって大うつ病の負担はきわめて大きい	10
1.2. 抗うつ剤のファーストライン選択についての最新のエビデンス	10
1.3. 抗うつ剤のセカンドライン選択についての最新のエビデンス	11
1.4. 新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するために	11
1.4.1. ファーストライン治療	11
1.4.2. セカンドライン治療	12
1.4.3. 継続治療	13
2. 試験の目的	13
3. 試験薬の情報	13
3.1. セルトラリン	13
効能・効果	14
用法・用量	14
禁忌	14
相互作用	14
主な副作用	14
重大な副作用	14
3.2. ミルタザピン	14
効能・効果	14
用法・用量	14
禁忌	14
相互作用	14
主な副作用	15
重大な副作用	15
4. 試験の対象者	15
4.1. 選択基準	15
4.2. 除外基準	15
5. 試験デザイン	16
6. 試験への参加方法とその手続き	16
6.1. 臨床試験参加施設の基準	16
6.2. 施設の参加の手順	16
7. 被験者登録および被験者スクリーニング名簿管理業務	16

8. 試験方法	17
8.1. 臨床疑問	17
Step I	17
Step II	18
Step IIIa [Step I の継続の探索的研究]	18
Step IIIb [Step II の継続の探索的研究]	18
8.2. パイロット研究	19
8.3. Step I	19
適格基準の確認	19
治療への割り付け	19
治療	19
アウトカム評価	20
8.4. Step II	20
適格基準の確認	20
治療への割り付け	20
治療	20
アウトカム評価	21
8.5. Step III	21
適格基準の確認	21
治療	21
アウトカム評価	21
9. 併用療法	22
9.1. 許容される併用療法	22
9.2. 許容されない併用療法	22
10. 被験者の中止基準	22
10.1. プロトコル治療からの逸脱	22
10.2. 介入中止	23
10.3. 評価中止	23
10.4. 臨床試験参加施設の患者登録の中止	23
11. 評価項目	23
11.1. 測度	23
Patient Health Questionnaire-9 (PHQ9)	23
Beck Depression Inventory-II (BDI2)	24
FIBSER 副作用総合評価票	24
治療継続	24
11.2. 評価の手順とスケジュール	24
11.3. データモニタリングと監査	24
定期モニタリング	24
施設監査	25
12. 有害事象の報告および被験者の安全性確保	25
12.1. 有害事象の定義	25
12.2. 薬事法による、有害事象発生時の対策と報告の手順	25
12.3. 臨床研究に関する倫理指針による、有害事象発生時の対策と報告の手順	25
12.4. 予期される有害事象	26
セルトラリン	26
ミルタザピン	26
主な副作用	26
重大な副作用	26
13. 試験全体の中止基準	26

14. データの取り扱い・公表に関する取り決め	26
14.1. データの管理	26
14.2. 出版方針	27
15. 試験実施期間	27
16. 統計学的事項	27
16.1. サンプルサイズの設定とその根拠	27
Step I のサンプルサイズ	27
Step II のサンプルサイズ	27
Step III のサンプルサイズ	28
パイロット研究のサンプルサイズ	28
16.2. 統計解析	28
16.3. 中間解析	28
17. 倫理的事項	29
17.1. 実施計画書の遵守	29
17.2. 遵守すべき諸規則	29
17.3. インフォームド・コンセントの手順	29
17.4. プライバシーの保護と資料識別	29
17.5. 倫理委員会の承認	29
17.6. 利益相反	30
18. 健康被害の補償	30
19. 試験の費用負担	30
19.1 資金	30
19.2. 被験者への負担軽減費（謝品）	30
20. 実施計画書の改訂	30
21. 研究組織	30
21.1. 運営委員会 Steering Committee	30
主任研究者	30
共同主任研究者	30
統計解析責任者	31
臨床試験コーディネーター	31
秘書	31
21.2. データ・安全性評価委員会(Data and Safety Monitoring Board :DSMB).....	31
21.3. 研究組織	31
データセンター	32
中央センターと地域センター	32
臨床試験参加施設	32
22. 引用文献	33

- 別添資料 1 「うつ病に対して新規抗うつ剤をどのように組み合わせればもっとも速くかつ飲みやすく治療が出来るかを明らかにするための、大規模無作為割り付け比較試験」の説明同意文書
- 別添資料 2 ジェイゾロフト®添付文書、レメロン®添付文書
- 別添資料 3 初診患者スクリーニング名簿
- 別添資料 4 選択基準確認用紙 [EDC ひな形、EDC は 2010 年 10 月完成予定]
- 別添資料 5 第 3 週の割付連絡用紙 [EDC ひな形、EDC は 2010 年 10 月完成予定]
- 別添資料 6 第 9 週追跡調査時調査項目 [EDC ひな形、EDC は 2010 年 10 月完成予定]
- 別添資料 7 第 25 週追跡調査時調査項目 [EDC ひな形、EDC は 2010 年 10 月完成予定]
- 別添資料 8 PHQ9
- 別添資料 9 BDI2
- 別添資料 10 FIBSER(副作用総合評価尺度)
- 別添資料 11 自殺性対処マニュアル
- 別添資料 12 有害事象評価マニュアル
- 別添資料 13 医薬品安全性情報報告書
- 別添資料 14 被験者負担軽減費受領証

0. 臨床試験の概要

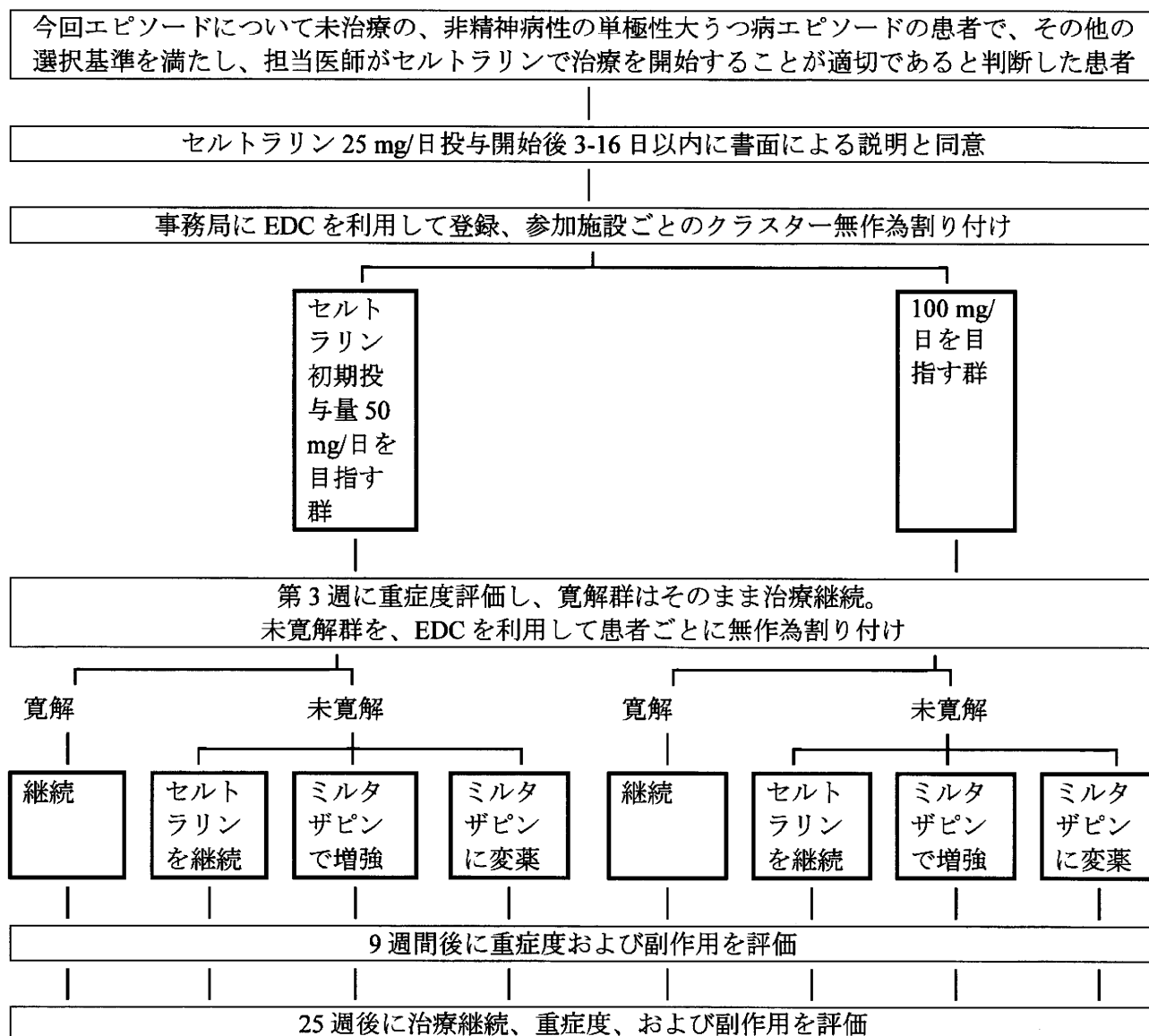
0.1. 目的

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

0.2. 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

0.3. 試験のフローチャート



0.4. 試験薬の名称

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

0.5. 試験の対象

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

0.6. 試験薬の投与方法

セルトラリンは初期投与量 25 mg/日から開始し、50 mg/日まで漸増、または 50→75→100 mg/日と漸増する。

ミルタザピンは 7.5~15 mg/日から開始し、45 mg/日まで漸増可能とする。

9週以降の継続、変更、中止は担当医師の判断とする。

0.7. 検査スケジュール

評価スケジュールは下記の通り

担当者①	担当者②		ステップ II									ステップ III				
			ステップ I			第 5 週	第 7 週	第 9 週	第 3 ヶ月	第 4 ヶ月	第 5 ヶ月	第 6 ヶ月				
			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	●													
医師でも中央 CRC でも可																
		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

0.8. 評価項目

主要評価項目は PHQ9

副次評価項目は BDI2、副作用総合評価尺度(FIBSER)、治療継続

0.9. 目標症例数

計 2000 例

0.10. 試験実施期間

2010年12月1日～2012年10月31日（症例登録期間は2010年12月1日～2012年3月31日）でパイロットランの400例をまずエントリーする

1. 試験の背景

1.1. 日本国民の健康にとって大うつ病の負担はきわめて大きい

WHO 推計によると、大うつ病は人類にとって死亡を含めない DALY*損失、すなわち健康損失の最大の原因であり、死亡を含めた DALY 損失、すなわち健康および生命損失の 3 番目に大きな原因であり、さらに今後 20 年間その損失は増加傾向にあると推定されている[1]。同じ推計によると、日本では、前者についてはやはり最大の原因であり、後者については脳血管疾患に次いで 2 番目に大きな原因となっており、国民全体の健康および生命損失の実に約 6%を占めている。

* DALY (disability-adjusted life years)は「障害調整生命年」と訳され、WHO の定義によれば「死が早まることで失われた生命年数」と「健康でない状態で生活することにより失われている生命年数」の合計である

実際、うつ病は日本人においてももっとも頻度の高い精神疾患であり、女性では 12 人に 1 人 (8.5%)、男性では 29 人に 1 人 (3.5%) が生涯に一度はうつ病に罹患すると推定されている[2]。厚労省の患者調査でも気分障害の推計受療患者数は大きく伸びており、過去 20 年間で 6 倍にもなっている。日本では 1998 年から自殺者数が 3 万人以上に急増し、以後減少していない (1 日に換算すると平均およそ 85~95 人)。10 万人当たりの自殺率は日本は米国の約 2 倍英国の約 3 倍に達する。自殺既遂者に対する心理学的剖検研究では、既遂者の 9 割は自殺直前に何らかの精神疾患に罹患しており、その半分がうつ病であると考えられている[3]。

うつ病の治療には、薬物療法も精神療法も同等に有効である [4]が、入手可能性と品質管理と費用の面から、医療現場では抗うつ剤が治療の中心となっている。抗うつ剤には、異環系抗うつ剤 (HCA)、モノアミン酸化酵素阻害剤(MAOI)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)、その他の新規抗うつ剤(ミルタザピン、bupropion)* などがあるが、先進国では過去 20 年間抗うつ剤の使用量が劇的に増加し、これは主に SSRI、SNRI などの新規抗うつ剤の増加に由来し、今や新規抗うつ剤がもっとも一般的に処方される抗うつ剤となった[5]。日本では SSRI が登場する 1999 年までは抗うつ剤の市場規模 150 億円程度で推移していたが、SSRI と SNRI の発売後に年 20%以上の伸び率で急成長し、2008 年には 1200 億円にせまり、10 年間で約 8 倍に市場が拡大したことになる。現在新規抗うつ剤の市場シェアは 89%に達している [IMS Japan]。

* 以下、日本で未承認の薬剤はアルファベット表記、日本で承認済みの薬剤はカタカナ表記とする。

1.2. 抗うつ剤のファーストライン選択についての最新のエビデンス

うつ病の治療に際しては、抗うつ剤の具体的かつ適切な使用指針が必要であることは論を俟たない。しかるに、2008 年に至るまで、アメリカ精神医学会のガイドライン[6]、カナダ精神医学会のガイドライン[7]、アメリカ内科医学会のガイドライン[8]、イギリス保健省の NICE ガイドライン[9]、日本のガイドライン[10]のいずれにおいても、種々の抗うつ剤の間では副作用プロフィールに差があるだけで、有効性には差がない[11]ので、「副作用プロフィール、費用、および患者の好みに基づいて新規抗うつ剤の中から選択をする」ことが推奨されている[8]。

しかし、2009 年、日本・イタリア・イギリスの合同チームが、大うつ病の急性期治療において 12 個の新規抗うつ剤同士を比較した RCT 全 117 件 (25928 人) の系統的レビューの結果が Lancet 誌に発表された[12]。この Meta-analyses of New Generation Antidepressants (MANGA) 研究は、コクラン抑うつ不安神経症グループのデータベースを利用して現時点で考えられるもっとも網羅的なデータセットに基づいているうえに、抗うつ剤 A と抗うつ剤 B との直接比較だけではなく、別の抗うつ剤 C や D や E 他と A および B との比較も統計学的に合算させるネットワークメタアナリシスという手法を用いている。これらにより、①今までもっとも精密な (つまり 95%信頼区間の狭い) 効果推定を、②可及的に出版バイアスを排除する (抗うつ剤 A なら A を扱った研究にはどうしても A を販売している会社のデータが多く A に有利な出版バイアスがかかっている可能性があったがここに B も C も D も他の薬剤も統合することで出版バイアスの影響が小さくなる) 形で行うことが出来た。

結果、12 個の新規抗うつ剤の間にはいくつもの統計学的に有意で臨床的に有意な差異が観察された。有効性 efficacy においては、ミルタザピン、escitalopram、venlafaxine、セルトラリンが優れ

ており、受容性 *acceptability* においては *escitalopram*、セルトラリン、*bupropion*、*citalopram* が優れていた。コストも勘案し、原著者らはセルトラリンをファーストライン選択の候補と結論している。

1.3. 抗うつ剤のセカンドライン選択についての最新のエビデンス

大うつ病治療の困難点の一つは、十分量の抗うつ剤の十分期間の治療でも、反応（うつ病重症度が治療開始時の半分以下になる）率は約 50%、寛解（ほぼ正常気分になる）率は約 30%に過ぎない点である[13]。ファーストラインの治療に対して患者が無ないし部分反応である時に、セカンドラインの治療戦略が用意されなくてはならない。種々のガイドラインで推奨されているものには、①増量 *dose escalation*、②変薬 *switching*、③増強 *augmentation* がある[9, 14]。しかし、多くの RCT が薬剤の認可あるいはその後のマーケティング戦略の中で計画される中、セカンドライン治療についてのエビデンスはファーストラインのそれに比してかなり乏しい。

まず、増薬のストラテジーについては、前薬の継続を対照群とした RCT について系統的レビューが 3 本発表されているが、すべて、ファーストラインの治療に無ないし部分反応であった場合に、同じ投与量を続けるよりも、増量した方が有効性が高くなるというエビデンスはないと結論している[15-17]。次に、変薬については、系統的レビューが 2 本[18] [19]あるが、これらによると、前薬の継続と変薬のストラテジーを比較した RCT は 1 本しかなく、これによると *fluoxetine* 20 mg/日による 6 週間の治療後も無反応であった者 104 人を、さらに 6 週間そのまま継続するか、ミアンセリン 60 mg/日に変薬するかで比較したところ、寛解率は 18%と 36%であった ($p=0.10$) [20]。また、変薬する薬の間での差異を検査すると、ファーストラインが SSRI であるときに SNRI の *venlafaxine* への変薬は同じ SSRI への変薬よりも有効であるようだが、それ以外に異なった薬理学的クラスへの変薬を推奨する根拠は強くなかった[19]。最後に、増強戦略については多数の RCT と系統的レビューが発表されている。もっともエビデンスが揃っているのがリチウム増強[21]、甲状腺ホルモン増強[22]、非定型抗精神病剤による増強[23]である。ほかに、ミルタザピン/ミアンセリンによる増強の RCT が 3 本[20, 24, 25]、ピンドロールによる増強の RCT が 11 本ある[26]。

増量、変薬、増強の 3 戦略それぞれの効果も問題であるが、さらにそれらの間での優劣を比較したエビデンスはほとんど存在しない。例えば、米国 NIMH が 30 億円をかけて実施した実践的大規模 RCT の *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)* では、それまでの治療で寛解に達しなかった患者に、変薬については計 5 選択肢と増強については計 4 選択肢を検討したが、変薬と増強の間の優劣については変薬と増強のいずれに割り付けられても構わないという同意をした患者が少なくて比較すら出来なかった[27, 28]。

1.4. 新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するために

こうしてみると、最新のエビデンスを踏まえた上でも、日本の臨床家がうつ病の薬物療法を組み立てて行く上で解決されていない、切実かつ重要な臨床疑問がいくつも存在する。切実とは、実地臨床家がほぼ毎日のように遭遇する臨床疑問であるという意味である。重要とは、実際に患者の日常生活に直結する臨床疑問であるという意味である。イギリスの独立エビデンスレビュー誌 *Bandolier* (<http://www.bandolier.com>) は MANGA 研究のレビューを「このメタアナリシスが提供しているのは、次のステップのための原材料である。すなわち、最も速く最も安価に最も多くの患者に良い結果をもたらす、うつ病の治療戦略を作成し検証するための原材料である」と締めくくった。うつ病治療研究の次の世代の研究はここから始まる。

1.4.1 ファーストライン治療

まず、ファーストラインについては、MANGA 研究の結果から、有効性と受容性のバランスを考えれば日本ではセルトラリンを第一選択と考えて良いだろう。しかし、すでにこの段階から実地臨床家は選択を迫られる。初期投与量の設定である。日本に於けるセルトラリンの標準投与量は 50-100 mg/日であるが、臨床家はまず 50 mg/日を目標に投与スケジュールを組むべきであろうか、それとも 100 mg/日を目指して投与を開始すべきであろうか。Papakostas ら[29]が SSRI について複数の固定投与量を比較した RCT の系統的レビューを行ったところ、標準投与量の下限（セルトラリ

ンなら 50 mg/日) を投与するのに比して、その 2 倍を投与した場合、有効性は高くなるかもしれない(RR=1.12, 95%CI: 0.99 から 1.27)が受容性が低くなる(RR=0.74, 0.54 から 1.00)ことを見いだしている。反応率(うつ病重症度が 50%以上減少)で言うと 51% から 55%に 4%増えるかもしれないが、脱落率が 10%から 17%に 7%増えてしまう。ただし、Papakostas らが検討した研究は、セルトラリン 200mg, 100mg, 50mg, プラセボの 4 群を比較した Fabre ら[30]の研究も含めて、すべて最初から固定用量を投与するデザインとなっている。

果たして、患者の副作用に留意しながらも最大投与量まで増量するという、多くのガイドライン[6, 7, 10]で推奨される戦略は、まずは標準投与量の最低限を狙うべしという戦略よりも、本当に患者の抑うつ症状を軽減しかつ副作用を増やすことはないのか。誰も知らない。大うつ病患者の治療を開始するすべての臨床家が直面する、これほど切実な臨床疑問への回答がないのはきわめて奇妙にして残念なことである。したがって、我々はこれに回答する RCT を計画した。

1.4.2. セカンドライン治療

次に、ファーストライン薬による治療を最適化しても、現在の知見では患者の半数以上は寛解に達することが出来ない[31]。ならば、セカンドラインでは、何を使えば良いのだろうか、そして、それをいつ判断するのが良いのだろうか。

増薬という戦略にはこれに効果があるとする系統的レビューがないので、今回は検討の対象としない。増強については上述のように複数の増強戦略について RCT が行われているが、このうち、現在の日本の保険制度で使用可能なのはミルタザピンおよびミアンセリンによる増強のみである。さらに、増強と変薬といずれがより効果と受容性のバランスでまさっているかは、やはり上述のように、誰も知らない。いつファーストラインに見切りを付けてセカンドラインを考慮すると良いのかも、分かっていない。複数の選択肢について一挙に回答を出す臨床研究を行うことは不可能であるので、われわれは今回の研究では SSRI を継続する選択肢と比較して、MANGA 研究でもっとも有効性が高かったミルタザピンへの変薬と、複数の RCT が有効性を示唆している SSRI のミルタザピンによる増強とを比較検討することにした。

ミルタザピンへの変薬がセカンドラインの候補となる理由は以下の通りである。①MANGA 研究で、ミルタザピンは有効性が最も高い新規抗うつ剤であった。受容性においてやや劣るためファーストラインとはならなかったが、ファーストラインの抗うつ剤に対して無ないし部分反応の患者に対し、より有効性が高いミルタザピンを考慮するのは当然であろう。②2 剤の併用による増強療法は単剤による治療よりも既知および未知の副作用のリスクが大きくなるので、単剤治療をまず考慮すべきであるという議論が成立する。

ミルタザピンによる SSRI の増強もセカンドラインの候補となる。その理由は以下の 3 つである。①ミルタザピン増強の先行研究が有望な結果を出している。1 つの RCT では SSRI, bupropion または venlafaxine に反応しなかった患者 26 人を、ミルタザピン 15-30 mg/日を追加する群とプラセボを追加する群に無作為割り付けして比較したところ、寛解率は 46%と 13% (p=0.068)であった[25]。別の RCT は、大うつ病の治療当初から fluoxetine のみを投与する群と fluoxetine+ミルタザピンを投与する群を比較したところ、寛解率は 25%と 52%(p=0.053)であった[32]。②SSRI に NaSSA (ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤) のミルタザピンを併用することは薬理的に理にかなっている。ミルタザピンは、まずノルアドレナリンニューロンの α_2 自己受容体を阻害することにより、ノルアドレナリンの放出を増加させる。ノルアドレナリンはセロトニンニューロンを刺激し、またミルタザピン自体がセロトニンニューロンの α_2 ヘテロ受容体を阻害するので、併せてセロトニンの放出を促進する。ところが、ミルタザピンは 5-HT_{2A}, 2C, 3 受容体の遮断効果を持っており、抗うつ効果に直結する 5-HT_{1A} 受容体を特異的に刺激することができる。SSRI と併用した場合、2A の遮断により SSRI で見られる性機能障害や不眠の抑制、2C の遮断により不安の抑制、3 の遮断により消化器症状の抑制が期待される。③ミルタザピンは肝薬物代謝酵素を阻害せず、併用薬との相互作用のリスクが少ない。セルトラリンは CYP2D6 や 3A4 を軽度阻害するが、これとの併用の場合も、他の SSRI よりも安全であると見なされる。