

Figure 1. Flow diagram of the trial

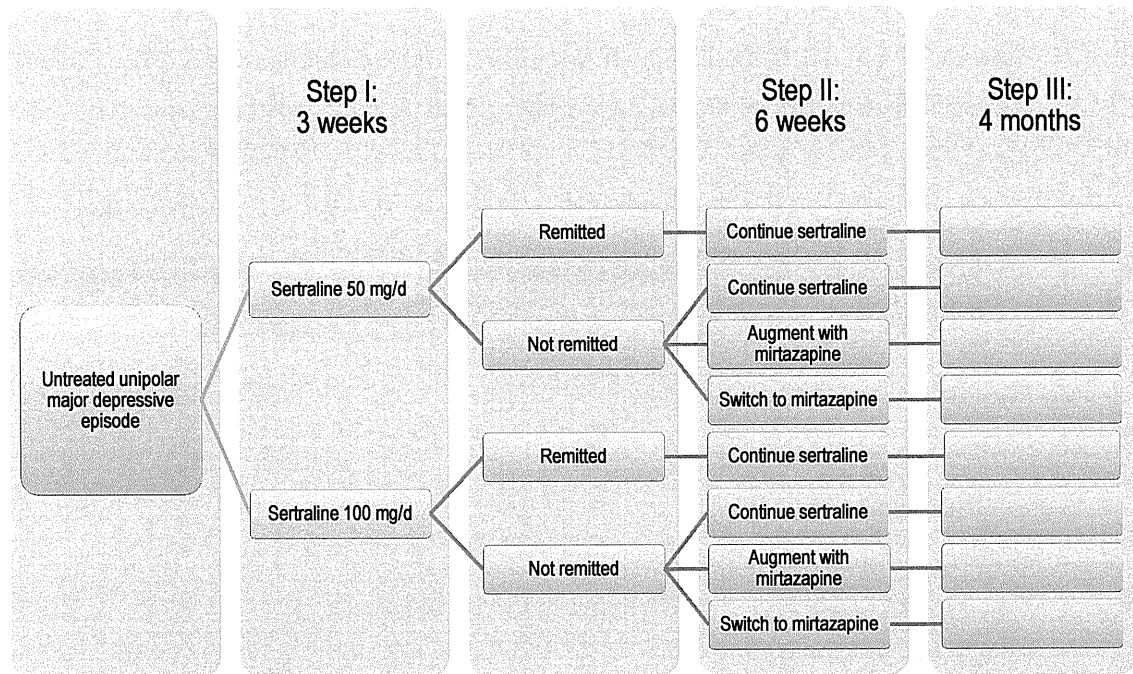


Figure 2. Flowchart of the participants by end of July 2011

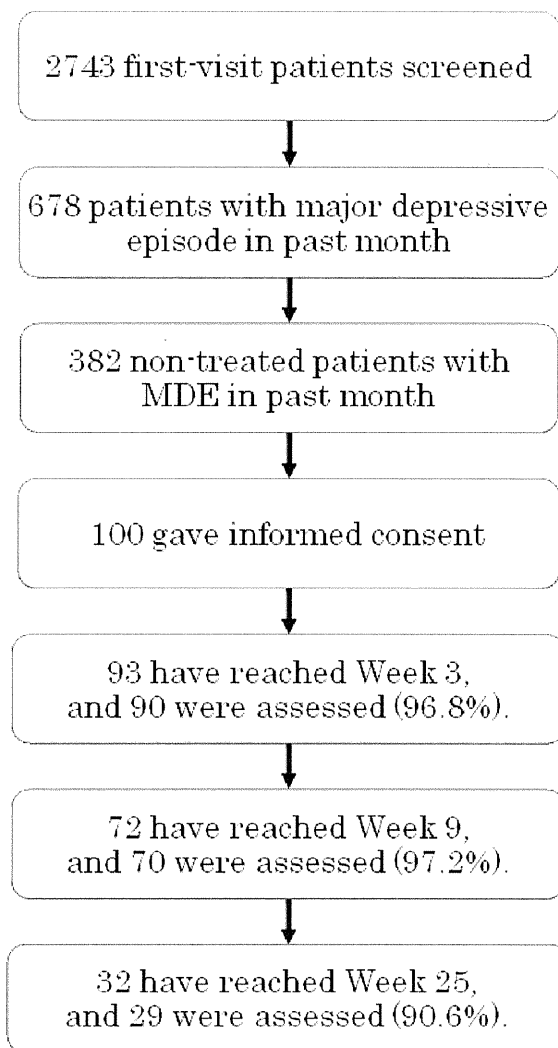


Figure 3. Monthly recruitment of the participants

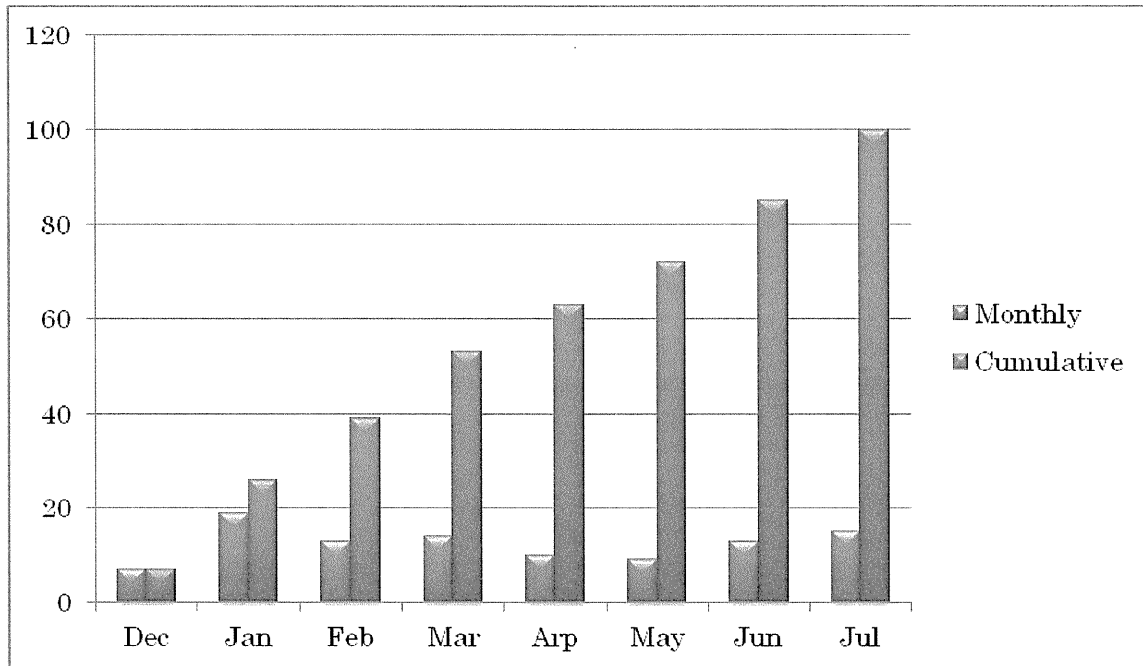
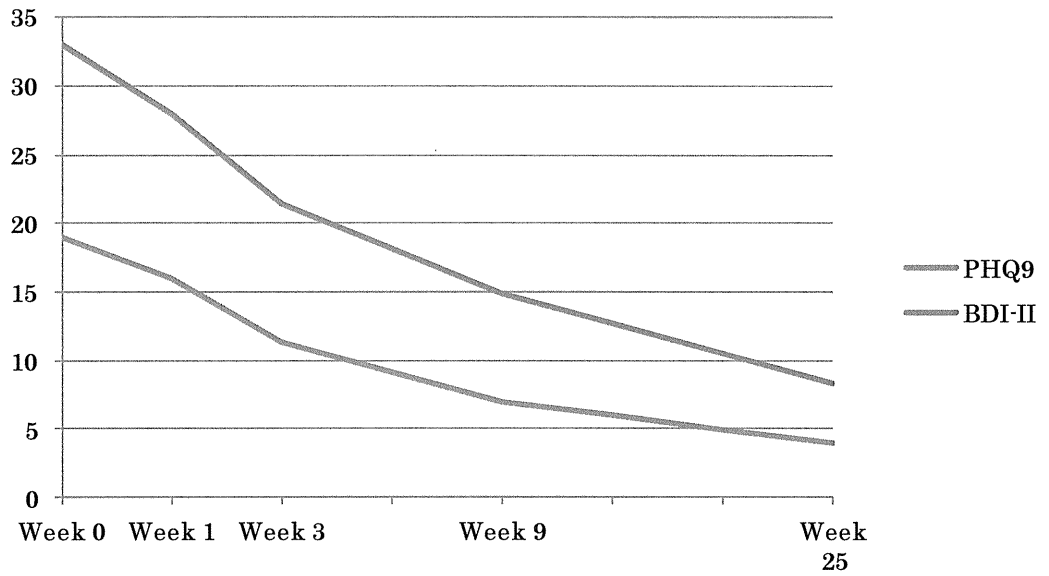


Figure 3. Average course of depression severity of the entire cohort



PHQ-9	n=100	n=100	n=90	n=70	n=32
BDI-II	n=99	n=100	n=88	n=64	n=27

Table 1. Eligibility criteria

Inclusion criteria

- 1) The participant fulfills criteria for non-psychotic unipolar major depressive episode (DSM-IV) within one month before starting sertraline
- 2) Age between 25 and 75 on the day when sertraline is started
- 3) The major depressive episode is the focus of the treatment and the treating physician has judged sertraline to be its appropriate 1st line drug
- 4) Tolerability to sertraline has been ascertained after 3-16 days of treatment with sertraline 25 mg/d
- 5) The participant is able to understand and sign written informed consent
- 6) The participant is available on the phone for assessment of symptoms and side effects

Exclusion criteria

- 1) Having taken antidepressants, mood stabilizers (lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine), antipsychotics, psychostimulants (methylphenidate, pemoline, atomoxetine), electroconvulsive therapy, rTMS, light therapy, or depression-specific psychotherapies (cognitive-behavior therapy, interpersonal therapy) within one month before starting sertraline
- 2) History of schizophrenia, schizoaffective disorder or bipolar disorder (DSM-IV) as judged by treating physician
- 3) Current dementia, borderline personality disorder, eating disorder or substance dependence (DSM-IV) as judged by treating physician
- 4) Physical diseases which may contraindicate treatment with sertraline or mirtazapine
- 5) Allergy to sertraline or mirtazapine
- 6) Terminal physical diseases
- 7) Women who are pregnant or breastfeeding (if there is a possibility of getting pregnant within 6 months of trial entry, participation is allowed only after providing signed consent to avoid pregnancy during the trial period)
- 8) Imminent high risk of suicide as judged by treating physician

- 9) Needing non-voluntary hospitalization
- 10) High probability of changing hospital due to relocation etc within 6 months of trial entry
- 11) Cohabiting family members of research staff members of the trial
- 12) Inability to understand written Japanese

Table 2. Participating sites

Regional Centre	Participating Site	No of recruited participants
Nagoya	General hospital 1	8
	Private clinic 1	7
	Private clinic 2	47
	Private clinic 3	8
	Private clinic 4*	3
	Private clinic 5*	0
Kochi	General hospital 1	7
	General hospital 2	1
	General hospital 3	1
	General hospital 4	7
	Private clinic 1	9
	Private clinic 2	2

* These clinics started the study in June, so the figures represent their recruitment for the two months of June and July, 2011.

Table 3. Demographic characteristics of the first 100 patients in SUN(^_^)D

Age, years	42.4 (SD=12.7, Range: 25-75)
Sex	56 women / 44 men
Education	8 junior high school or equivalent 30 senior high school or equivalent 53 junior college or university level 9 above university level
Job	36 employed full-time 8 employed part-time 28 on sick leave 16 housewives 2 students 10 no employment
Marriage	34 single, never married 13 single, divorced or separated 2 single, deceased 51 married

Table 4. Clinical characteristics of the first 100 patients in SUN(^_^)D

Age of onset at 1 st episode, years	37.3 (SD=14.0, Range: 10 to 75)
No of previous depressive episodes	50 --- no episode 32 --- one episode 10 --- two episodes 2 --- three episodes 6 --- four episodes
Length of current episode, months	6.0 (SD=13.6, Median=2.5, Range: 0.5 to 120)
Out- or inpatient status at time of entry into the study	100 outpatients
PHQ-9	18.9 (SD=3.7, Range: 8 to 27) at baseline 16.0 (SD=4.5, Range: 7 to 25) at week 1
BDI-II	33.0 (SD=8.4, Range: 14 to 52) at baseline 28.1 (SD=9.8, Range: 6 to 54) at week 1
Physical conditions	66 --- no physical comorbidity 6 with hypertension 5 with diabetes mellitus 4 with hypercholesterolemia 2 each with hyperthyroidism, glaucoma, goiter, headache (incl. migraine), or arthritis 1 each with hepatitis C, Meniere's disease, asthma, hemorrhoid, kidney stone, esophagitis, arrhythmia, or collagen disease.

Table 5. Inter-rater reliability for PHQ-9 and FIBSER

PHQ-9	Item 1 (anhedonia)	0.953 (0.915 to 0.978)
	Item 2 (depressed mood)	1.000 (-)
	Item 3 (sleep problem)	1.000 (-)
	Item 4 (anergia)	1.000 (-)
	Item 5 (appetite problem)	0.992 (0.985 to 0.996)
	Item 6 (guilt feelings)	1.000 (-)
	Item 7 (concentration problem)	0.984 (0.970 to 0.993)
	Item 8 (psychomotor symptoms)	1.000 (-)
	Item 9 (suicidal wishes)	1.000 (-)
	Total score	0.998 (0.996 to 0.999)
FIBSER	Item 1 (adherence)	1.000 (-)
	Item 2 (frequency of side effects)	1.000 (-)
	Item 3 (strength of side effects)	1.000 (-)
	Item 4 (burden of side effects)	0.996 (0.993 to 0.998)

Table 6. Examination of assessor blindness

Guess \ Actual	50 mg/d	100 mg/d
50 mg/d at week 3	5	31
100 mg/d at week 3	8	23
Continue sertraline at week 9	2	15
Augment with mirtazapine at week 9	-	4
Switch to mirtazapine at week 9	-	1
Remitted at week 9	1	-

6a. Treatment guesses for week 3 assessments

Guess \ Actual	Continue sertraline	Augment with mirtazapine	Switch to mirtazapine	Remitted
50 mg/d at week 3	1	2	3	2
100 mg/d at week 3	9	6	5	-
Continue sertraline at week 9	6	8	8	1
Augment with mirtazapine at week 9	4	2	4	-
Switch to mirtazapine at week 9	-	-	1	-
Remitted at week 9	1	1	-	1

6b. Treatment guesses for week 9 assessments

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

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、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	20
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	21
アウトカム評価	21
8.5. Step III	22
適格基準の確認	22
治療	22
アウトカム評価	22
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	23
10.1. プロトコル治療からの逸脱	23
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	24
11.1. 測度	24
Patient Health Questionnaire-9 (PHQ9)	24
Beck Depression Inventory-II (BDI2)	24
FIBSER 副作用総合評価票	24
治療継続	25
11.2. 評価の手順とスケジュール	25
11.3. データモニタリングと監査	25
定期モニタリング	25
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	26
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	27
主な副作用	27
重大な副作用	27

13. 試験全体の中止基準	27
14. データの取り扱い・公表に関する取り決め	27
14.1. データの管理	27
14.2. 出版方針	27
15. 試験実施期間	27
16. 統計学的事項	28
16.1. サンプルサイズの設定とその根拠	28
Step I のサンプルサイズ	28
Step II のサンプルサイズ	28
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	29
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	30
17.5. 倫理委員会の承認	30
17.6. 利益相反	30
18. 健康被害の補償	30
19. 試験の費用負担	31
19.1. 資金	31
19.2. 被験者への負担軽減費（謝品）	31
20. 実施計画書の改訂	31
21. 研究組織	31
21.1. 運営委員会 Steering Committee	31
主任研究者	31
共同主任研究者	31
統計解析責任者	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	35

- 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
- 別添資料 15 C-CASA 報告用紙

0. 臨床試験の概要

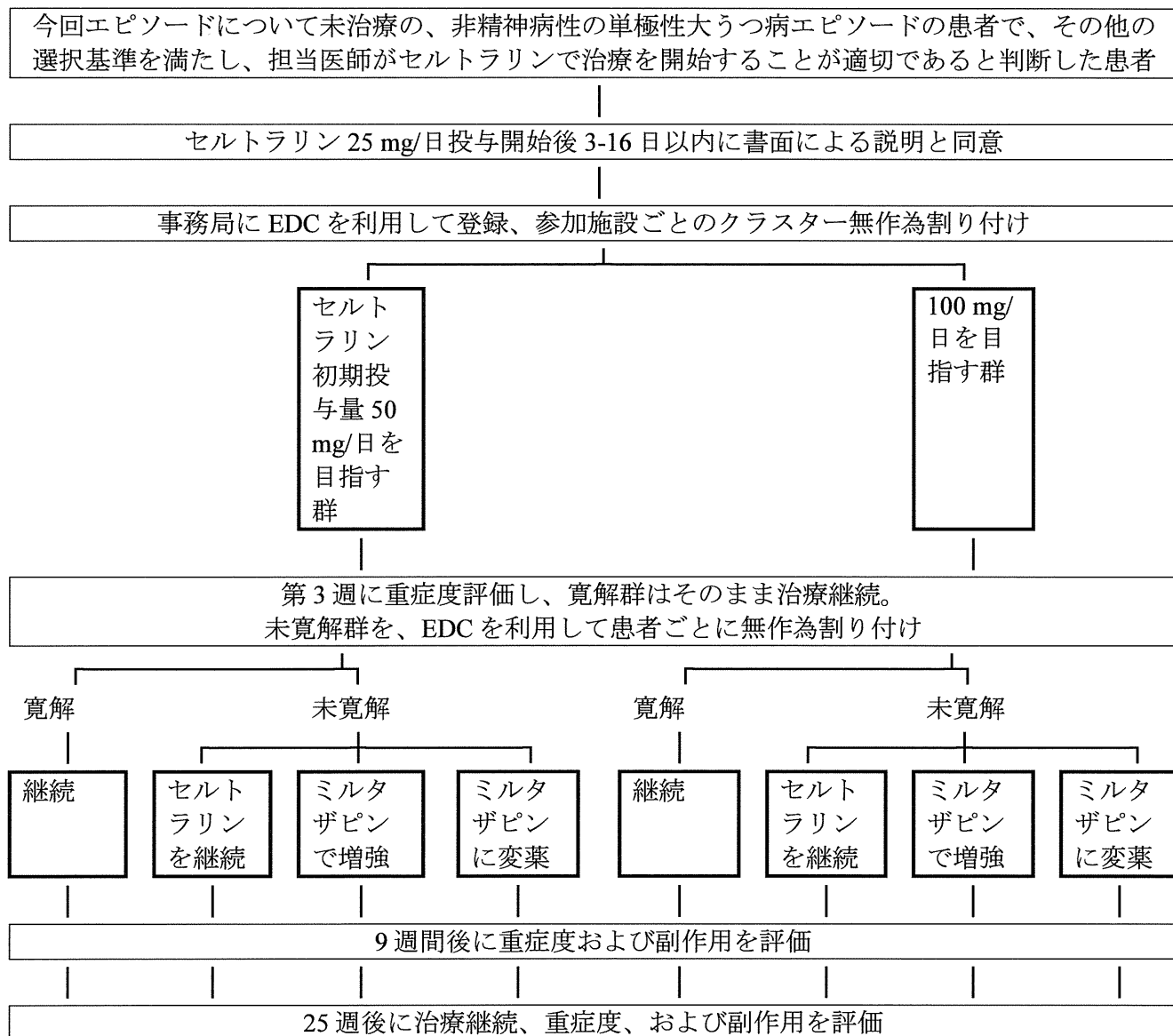
0.1. 目的

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									
担当医師	サイトCRC	BDI2	●	○	●	○	●	○	●	○	●	●	●	●
		診断	●											
		年齢	●											
		治療歴	●											
		その他	●						●					●
		説明同意と補助	●											
		治療データ	●	○	●	○	●	○	●	○	●	●	●	●
中央CRC		PHQ9	●		●						●			●
		FIBSER	●		●						●			●
		割り付け			●									
					●									
					Webで確認しFAX									

●：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