

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]。厚生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掛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味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討すると、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。

セカンドラインの治療を考慮する際に忘れてはならない臨床疑問は、いつセカンドラインに切り替えるのが適切であるかという臨床疑問である。この問題も、実地臨床家の立場からすれば初期投与量と同じくらい切実な臨床疑問であるのに、筆者らが知る限りこの問題を明示的に扱った RCT が存在しない上に、ガイドラインはなおざりな推奨でお茶を濁している。アメリカ内科医学会のガイドラインは「6-8 週後に十分な反応が得られなかったときには治療を変更する」としているが、その根拠は薬物の治験の平均持続期間であるという[8]。論理的に説得力のない根拠である。改訂 NICE ガイドラインに至っては、ガイドライン内に不一致があつて、ある箇所では 3-4 週間でセカンドラインを考慮するが、別の箇所では 6-8 週間でセカンドラインを考慮することとなっている[9]。そこで我々は、ファーストライン薬の投与開始から 3 週間後という比較的早期にセカンドラインを考慮する群と、ファーストライン薬を継続する群を設けることにより、早期からセカンドラインを検討することに意味があるか否かを検証できるデザインを採用した。

1.4.3. 継続治療

急性期のファーストラインおよびセカンドライン治療を考えるに当たり、もう一つ非常に重要な視点がある。それは継続治療へのスムーズな移行である。急性期治療のみで薬物療法を中断すると再発率が倍増することは、われわれの系統的レビューによって実証されており[33]、現行のすべてのガイドラインが少なくとも数ヶ月の継続治療を推奨している。しかし、実際には多くの患者はガイドラインで推奨されるだけの継続治療を受けていない[34]。従って、急性期治療後 3-6 ヶ月にわたり抗うつ剤治療を継続できるかは、急性期治療における効果と受容性に加えて、急性期治療を選択する上でもう一つ重要な要因である。そこで、われわれはコホートを治療開始後 6 ヶ月の時点までフォローすることにより、どの治療戦略がもっとも継続されやすくかつ症状寛解につながるかも検討する。

以上により、われわれは急性期治療から継続治療にわたり、「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」(Bandolier 2009)を組み立てるデザインの RCT を計画した。

2. 試験の目的

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を対象に、

- ①ファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときに初期投与戦略として標準投与量の下限を目標とするのか、上限を目標とするのかいずれが急性期治療として有効性および安全性(即ち、副作用と治療継続)において優れるのか、
 - ②ファーストライン選択薬を 3 週間服用しても寛解しなかった大うつ病患者を対象に、さらに同じ抗うつ剤を続けるのか、ミルタザピンで増強するのか、ミルタザピンに変薬するのか、いずれが急性期治療として有効性および安全性に優れるか、
 - ③ファーストラインからセカンドラインに至る以上の治療戦略のうちいずれが、急性期治療から継続治療にかけて、もっとも有効性および安全性に優れるか、
- を検討する

3. 試験薬の情報

セルトラリンおよびミルタザピンの医薬品添付文書を別添

3.1. 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 25mg、50mg

剤型：白色フィルムコート錠

含有量：1 錠中にセルトラリンとして 25 mg または 50 mg

発売元：ファイザー株式会社

効能・効果

うつ病・うつ状態、パニック障害

使用上の注意：抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるので、本剤の投与に当たっては、リスクとベネフィットを考慮すること

用法・用量

通常、成人にはセルトラリンとして1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により1日100mgを越えない範囲で適宜増減する。

使用上の注意：本剤の投与量は、予測される効果を十分に考慮し、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること

禁忌

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者
- (3)ピモジドを投与中の患者

相互作用

併用禁忌：MAO阻害剤、ピモジド

併用注意：リネゾリド、5-HT_{1B/1D}受容体作動薬、Lトリプトファンを含有する製剤、セイヨウオトギリソウ、炭酸リチウム、三環系抗うつ剤、ワルファリン、出血傾向を増強する薬剤、血糖降下剤、シメチジン、アルコール

主な副作用

悪心(18.9%)、傾眠(15.2%)、口内乾燥(9.3%)、頭痛(7.8%)、下痢(6.4%)、浮動性めまい(5.0%)等

重大な副作用

セロトニン症候群(頻度不明)、悪性症候群(頻度不明)、痙攣(頻度不明)、昏睡(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群・中毒性表皮壊死融解症(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)

3.2. ミルタザピン

一般名：ミルタザピン

商品名：レメロン錠15mg、リフレックス錠15mg

剤型：黄色のフィルムコート錠

含有量：ミルタザピン15mg

発売元：シュERING・プラウ株式会社、明治製菓株式会社

効能・効果

うつ病・うつ状態

使用上の注意：抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるので、本剤の投与に当たっては、リスクとベネフィットを考慮すること

用法・用量

通常、成人にはミルタザピンとして1日15mgを初期用量とし、15～30mgを1日1回就寝前に経口投与する。直、年齢、症状に応じ1日45mgを超えない範囲で、適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15mgずつ行うこと。

使用上の注意：本剤の投与量は、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること

禁忌

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者

相互作用

併用禁忌：MAO阻害剤

併用注意：CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤、シメチジン、鎮静剤、アルコール、セロトニン作用薬(選択的セロトニン再取り込み阻害薬、Lトリプトファン含有製剤、トラマドール、リネゾリド、炭酸リチウム等、セイヨウオトギリソウ)、ワルファリン

主な副作用

傾眠 (50.0%) , 口渇 (20.6%) , 倦怠感 (15.2%) , 便秘 (12.7%) , アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (12.4%)

重大な副作用

セロトニン症候群(頻度不明)、無顆粒球症・好中球減少症(頻度不明)、痙攣(頻度不明)、肝機能障害・黄疸(頻度不明)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(頻度不明)

4. 試験の対象者

臨床試験参加施設を受診した患者から以下の適格基準にしたがって抽出される

4.1. 選択基準

- 1) セルトラリン処方開始に先立つ1ヶ月間に単極性非精神病性大うつ病エピソード(DSM-IV)の診断基準を満たしている
- 2) セルトラリンの処方を開始した日に25歳以上75歳以下である
- 3) セルトラリンによってこの大うつ病をターゲットとした治療を開始することが適切であると担当医師が判断した
- 4) セルトラリン25mgを3-16日服用して忍容性が確認された
- 5) 選択時に書面による説明同意書を理解し署名可能である
- 6) 電話によって連絡が取れて症状および副作用の評価が可能である

4.2. 除外基準

- 1) 今回エピソードについて第0日(セルトラリン処方を開始した日)に先立つ1ヶ月に抗うつ剤、気分安定剤(リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン)、抗精神病剤、精神刺激剤(リタリン、ペモリン、アトモキセチン)、電気けいれん療法、うつ病に特異的な精神療法(認知行動療法、対人関係療法)を受けていること。
- 2) DSM-IVによる統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害の既往(担当医師が臨床診断)
- 3) DSM-IVによる認知症、境界性パーソナリティ障害、摂食障害、物質依存の現在症(担当医師が臨床診断)
- 4) セルトラリンやミルタザピンの治療を妨げる可能性のある身体疾患
- 5) セルトラリンやミルタザピンに対するアレルギー
- 6) 終末期の身体疾患
- 7) 現在妊娠または授乳中(6ヶ月以内に妊娠の可能性がある場合は書面により臨床試験中は妊娠を避けることに同意した場合のみ登録可)
- 8) 差し迫った自殺企図の危険が高い人(担当医師が判断)
- 9) 医療保護入院、措置入院を必要とする人
- 10) 6ヶ月以内に転居などにより転院になる可能性が高い人
- 11) 本研究の研究者(主任研究者、共同主任研究者、統計学者、担当医師、CRC、秘書)の同居家族
- 12) 日本語の表記が理解できない人

注記

1. 25歳未満ではプラセボに比して抗うつ剤が自殺性を増加させるが、25歳以上では減少させることが包括的メタアナリシスで示唆されている[35]
2. 性別は男性でも女性でも可
3. 第0日(セルトラリン処方を開始した日)のうつ病重症度の制限はない。また、外来でも入院でも可

- 第0日（セルトラリン処方を開始した日）に先立つ1ヶ月にベンゾジアゼピン系抗不安剤、タンドスピロン(セディール®)、ヒドロキシジン(アタラックス P®)、睡眠導入剤、漢方薬が使用されていても除外されない
- 認知行動療法や対人関係療法などの特異的精神療法以外の精神療法を受けていても除外されない
- セルトラリンまたはミルタザピンによる治療を妨げないと担当医師が判断する身体疾患の併存は除外されない
- 登録後診断が変更されても臨床試験は継続する

5. 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

6. 試験への参加方法とその手続き

6.1. 臨床試験参加施設の基準

参加施設は以下の要件を満たすこととする

- 精神科または心療内科を標榜している
- 試験責任医師および試験分担医師の全員が研究プロトコルを理解した上で（例えば、ファーストラインは50mg 群または100mg 群にクラスター割り付けされることを理解し）協力を表明している

注記

- 地域センターのCRCが訪問可能(片道約1時間以内)で
- 予め2週間初診スクリーニング用紙に記入し、大うつ病の初診患者が年間100人以上と見込まれる
- CRCが同意説明、あるいは、電話による中央評価に使用できる部屋がある
という施設には、地域センターのCRCを派遣する。参加施設では、可能ならば、臨床試験外来を特定曜日に設け、あるいは曜日ごとに試験担当医師を配置し、臨床試験参加者の便宜を図る。

6.2. 施設の参加の手順

複数の地域センターを設け、その回りに4-5軒単位で協力施設（精神科クリニック、総合病院精神科、単科精神科病院）を募る。

臨床研究審査委員会(IRB)がある医療機関では、自施設の委員会での承認後、承認文書のコピーを各施設の臨床試験責任医師が研究事務局にFAXする。研究事務局は承認文書を確認後、各施設の責任医師へ審査結果をメールで連絡する。委員会承認文書のFAX送付先は、

古川 壽亮

京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学分野 075-753-4452

臨床研究審査委員会を持たない医療機関は、臨床研究の指針に則り、名古屋市立大学病院 IRB または高知大学医学部倫理委員会に委任状を送付し、一括して審査を受ける。なお、古川の京都大学異動後、京都大学医学部附属病院治験審査委員会の審査も受ける。

試験開始に先立ち、試験参加医師は合同または施設ごとに開催するスタートアップミーティングに参加する。地域センターの共同主任研究者およびCRCはサイトビジットをして開始準備状況を確認し、EDCシステム・電話評価などのリハーサルを行う。

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

①臨床試験参加医療施設で未治療の大うつ病エピソードに対してセルトラリンにより治療を開始することが適切であると担当医師が判断する患者がいれば、担当医師は当該患者の「被験者スクリ

ーニング名簿」(初診日、名前、など)を作成する。このリストは、各臨床試験参加施設においてのみ、研究期間終了時の1年後まで管理される。担当医師は上記リスト対象者のうちできるだけ多くの方に①非精神病性大うつ病の診断を確認して、②CRCの訪問曜日に次回来院できることを患者に確認し、③25 mgの日を少なくとも3日設けた後のCRC来院日に来院できるように処方する。よって、25mgを処方する最少日数は3日、最大日数は16日である。

②担当医師は患者が25 mgのセルトラリンに忍容性があることを確認する。その後、本研究の目的と手続きについて説明同意文書を用いて開示・説明を行い、候補者には、参加は任意であること、参加後においても理由を告げずに介入および評価を辞退することができること、本研究への参加・不参加が治療上の不利益につながらないことを説明する。臨床試験の説明のために5分程度のDVDおよびイラストの豊富なパンフレットを用意する。説明同意文書に則った説明に患者が納得したら、同意文書に署名をしていただく。

③同意取得の後、医師またはサイトCRCまたは中央CRCまたは中央評価者は、PHQ9, FIBSERを施行する。医師は「選択基準確認用紙」を入力し終える。

これらすべての被験者データは、機密性を保つために、暗号化された通信によって、医師またはサイトCRCまたは中央CRCによって、EDCに入力されてデータセンターに送られる。

もしこの時点で被験者が選択基準を満たさない、または除外基準に抵触するようであれば、コンピュータはその旨表示する。ここでアクセプトされた被験者のみStep Iに進む。登録された患者については施設ごとに「被験者スクリーニング名簿」に登録番号を記載する。試験事務局、中央センター、地域センターは、各施設に割り当てられた識別コードと、試験事務局EDCによって割り当てられた登録番号を用いて、試験全体の登録患者のデータを管理する。

また、この段階で、登録された患者ごとにいつ何を評価するかスケジュール表がプリントアウトされる。許されている評価期間の幅も明記されているので、担当医師及びサイトCRCは常時これを参照して治療と評価を進める。

ただし、中央評価者が電話によりブラインド評価をする際のために氏名および電話番号が必要である。これは同意書に記載されているので、サイトごとに管理し、中央評価者は必要が生じた際にサイトに電話して情報を入手する。

8. 試験方法

8.1. 臨床疑問

ステップごとに扱う臨床疑問の4要素を定式化すると以下の通りである

Step I

Patients: 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で、セルトラリン 25 mg に対して忍容性がある者に

Exposure1: セルトラリンを標準投与量の上限まで漸増する治療方針: 25 -> 50 -> 100 mg/日

Exposure2: セルトラリンを標準投与量の下限まで漸増する治療方針: 25 -> 50 -> 50 mg/日

Outcome: 主要アウトカム: 第1から第3週までのPHQ9のスコアの変化

副次アウトカム:

- 1) 第1から第3週までのBDI2スコアの変化
- 2) 第3週の寛解(PHQ9が4点以下)の割合
- 3) 第3週の反応(PHQ9の50%以上減少)の割合
- 4) 第3週までの割付治療の継続の割合
- 5) 第3週までのFIBSERの変化
- 6) 第1から第9週までのPHQ9の変化
- 7) 第1から第9週までのBDI2の変化
- 8) 第9週の寛解(PHQ9= \leq 4)の割合
- 9) 第9週の反応(PHQ9の50%以上減少)の割合
- 10) 第9週までの割付治療継続の割合

- 11) 第9週までの FIBSER の変化
- 12) 第1週から第9週までの C-CASA 評価
- 13) 第1週から第9週までの躁病、軽躁病、混合エピソードの発生割合
- 14) 第1週から第9週までの重篤な有害事象の発生割合

Step II

Patients:ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった(第3週の PHQ9 が5点以上)大うつ病エピソード患者

Exposure1:セルトラリン 50mg/日ないし 100 mg/日をさらに6週間続ける

Exposure2:ミルタザピン 15-45 mg/日で増強する

Exposure3:ミルタザピン 15-45mg/日に変薬する

Outcome: 主要アウトカム: 第4から第9週までの PHQ9 のスコアの変化

副次アウトカム:

- 1) 第4から第9週までの BDI2 のスコアの変化
- 2) 第9週の寛解 (PHQ9 が4点以下)の割合
- 3) 第9週の反応(PHQ9 の50%以上減少)の割合
- 4) 第9週までの継続の割合
- 5) 第9週までの FIBSER の変化
- 6) 第3週から第9週までの C-CASA 評価
- 7) 第3週から第9週までの躁病、軽躁病、混合エピソードの発生割合
- 8) 第3週から第9週までの重篤な有害事象の発生割合

Step IIIa [Step I の継続の探索的研究]

Patients: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で、セルトラリン 25 mg に対して忍容性がある者に

Exposure1:セルトラリンを標準投与量の上限まで漸増する治療方針: 25 -> 50 -> 100 mg/日で第3週までのぞみ、第3-9週はセルトラリン継続に割り付けられて、その後必要に応じて担当医師が変薬

Exposure2:セルトラリンを標準投与量の下限まで漸増する治療方針: 25 -> 50 -> 50 mg/日で第3週までのぞみ、第3-9週はセルトラリン継続に割り付けられて、その後必要に応じて担当医師が変薬

Outcome: 主要アウトカム: 第25週まで治療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9 が4点以下)している者の割合

副次アウトカム:

- 1) 第25週まで治療を継続できていてかつ反応(PHQ9 の50%以上減少)している者の割合
- 2) 第1週から第25週までの治療継続率 (生存曲線)
- 3) 第1週から第25週までの PHQ9 のスコアの変化
- 4) 第1週から第25週までの BDI2 のスコアの変化
- 5) 第1週から第25週までの C-CASA 評価
- 6) 第1週から第25週までの躁病、軽躁病、混合エピソードの発生割合
- 7) 第1週から第25週までの重篤な有害事象の発生割合

Step IIIb [Step II の継続の探索的研究]

Patients:ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった(第3週の PHQ9 が5点以上)大うつ病エピソード患者

Exposure1:セルトラリン 50mg/日ないし 100 mg/日をさらに6週間続け、その後必要に応じて担当医師が変薬

Exposure2:ミルタザピン 15-45 mg/日で増強し、その後必要に応じて担当医師が変薬

Exposure3:ミルタザピン 15-45mg/日に変薬し、その後必要に応じて担当医師が変薬

Outcome: 主要アウトカム：第 25 週まで治療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9 が 4 点以下) している者の割合

副次アウトカム：

- 1) 第 25 週まで治療を継続できていてかつ反応 (PHQ9 の 50% 以上減少) している者の割合
- 2) 第 4 週から第 25 週までの治療継続率 (生存曲線)
- 3) 第 4 週から第 25 週までの PHQ9 のスコアの変化
- 4) 第 4 週から第 25 週までの BDI2 のスコアの変化
- 5) 第 3 週から第 25 週までの C-CASA 評価
- 6) 第 3 週から第 25 週までの躁病、軽躁病、混合エピソードの発生割合
- 7) 第 3 週から第 25 週までの重篤な有害事象の発生割合

8.2. パイロット研究

本研究の実施可能性を検証するためにパイロット研究を、本研究のプロトコルと同じ方法で、2010 年から 2011 年 9 月 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) にかけて実施する。パイロット研究では多施設共同研究としての実施可能性を検証する。下記 3 カ所を予定している。

名古屋市立大学とその周辺の関連クリニックおよび総合病院

高知大学とその周辺の関連クリニックおよび総合病院

横浜市・神奈川県のクリニック

名古屋市立大学においてはサイト CRC を活用したエントリーを、高知大学においてはサイト CRC と大学医師によるエントリーを、横浜においては SMO の CRC によるエントリーを検証し、本研究においてより効率的な対象者リクルート方法を検討する。

パイロット研究で集まった第 25 週までのデータを使用して、評価を行う。評価は DSMB が行い、試験の実施可能性、安全性を確認し、継続の可否を運営委員会に諮問する。最終的には運営委員会が続行を判断する。続行に当たっては、プロトコルに修正の必要があればそれを修正し、また本試験の達成に必要なサイトの追加を行う。

8.3. Step I

適格基準の確認

初診から 1 週間後 (初診日を第 0 日として、第 3 日から第 16 日のあいだ。つまり最短 3 日間 25mg/日 を服用した後 CRC ビジット日について 2 回チャンスがあることになる) に担当医師または CRC が書面による同意をいただいた患者には、医師またはサイト CRC が対面、または中央 CRC または中央評価者が電話にて以下の第 1 週評価を行う

- 1) 第 1 週の PHQ9
- 2) 第 1 週の FIBSER

第 1 週評価の結果は、最終的な選択基準確認用紙とともにただちに EDC に入力する。

治療への割り付け

Step I では、適格性のある対象者をセルトラリン 50mg 群と 100mg 群とに 1:1 で割り付けする。無作為割り付けは、施設ごとのクラスター割り付けを行う。施設の割り付けは、データセンターの施設登録システムで行う。共同主任研究者および主任研究者により年間 40 例以上を登録することが見込まれる施設と、それ以外の施設を調整因子とした最小化法により割り付けを行う。

Step I では、適格性のある対象者をセルトラリン 50 mg 群と 100 mg 群とに 1:1 の割合で割り付けする。無作為割り付けは、施設ごとのクラスター割付を行う。施設の割り付けは、運営委員会の統計家とは独立の統計家が施設名にブラインドで割り付ける。その際、共同主任研究者および主任研究者により年間 40 例以上を登録できることが見込まれる施設と、それ以外の施設で層別に割り付ける。

クラスター割付とする理由は、以下の通りである

1) 医師がセルトラリンをファーストラインの治療薬としてうつ病を治療する際に、標準投与量の上限まで漸増しようという方針をとる場合と、標準投与量の下限まで漸増しようとする方針をとる場合とでの比較であるので、医師ごとに無作為割り付けすることが論理的である

2) 現実問題として、オープントライアルであるので同一の医師の中で上限まで漸増の患者と下限まで漸増の患者が混在すると、医師の投与指針にコンタミネーションが生じる恐れがある

3) 同様に、同一施設内で複数の医師がいてそれぞれの方針が異なることは、施設の他のスタッフに無用の混乱をもたらしかねない

4) また、現実問題として患者ごとの無作為割り付けを2回行うことは試験の実施可能性を制限する可能性がある

5) クラスタ割り付けをしても、先行研究で報告されている ICC が十分に小さいので必要なサンプルサイズは余り大きくならない

なお、この割り付けは、中央評価者が第3週や第9週、第25週の評価をする際のブラインド性を保つために、中央事務および評価者にはブラインドとする

治療

担当医師は、患者の副作用を勘案しながら、自分が割り当てられた、

①100mg 群ならば、本日は **25 または 50mg を増量して 50 mg または 75mg**/日、1日1回（通常夕食後または就寝前）を1週間分処方し、第2週来院時に 100 mg/日に増量し、1日1回または1日2回に分けて予定とする。

②50mg 群ならば、本日は 50 mg/日、1日1回を1週間分処方し、あと2週間続ける予定とするに従って、処方する

アウトカム評価

担当医師またはサイト CRC は第2週や第3週の受診時に患者に BDI2 への記入を求める。担当医師またはサイト CRC はそのデータを EDC に入力する。

さらに第3週には中央評価者が電話で、

- 1) 第3週の PHQ9
- 2) 第3週の FIBSER

を施行する。中央 CRC が患者の名前と電話番号を管理して中央評価者は割り付けにブラインドで評価できるようにする。

この評価は希死念慮が強かった場合にすぐ対処できるよう、クリニックに来た患者に別室で電話にて評価する。また今後の脱落時のフォローを考えて、患者の個人携帯に電話する。ここで希死念慮が強く認められた場合は、「自殺性対処マニュアル」に従って対応する。

もし患者が治療から脱落している時は、あらかじめ教えていただいた患者の電話番号で電話面接とする。ここで希死念慮が強く認められた場合は、「自殺性対処マニュアル」に従って対応する。

8.4. Step II

適格基準の確認

中央評価者が施行した第3週の PHQ9 が5点以上の場合、以下の手順で Step II の無作為割り付けをする。

PHQ9 が4点以下の者は、従前の治療を継続する。ただし、第9週、第25週(6ヶ月後)の評価は予定通り受けていただく。

治療への割り付け

Step II では、PHQ9 が5点以上であった者を対象に、セルトラリンを継続する群とミルタザピン増強をする群とミルタザピンへ変薬する群とに 1:1:1 で割り付ける。①施設、②PHQ9 でベースラインから 50%以上の改善を示している者とそうでない者、③副作用総合評価票の間4で「中等度以上

の障害」がある者とそうでない者、について層別化した可変ブロック割り付け（または上記の3つを調整因子による最小化法）により割り付けを行う。調整因子の重み付けは行わない。

中央CRCはPHQ9, FIBSERなどのデータをEDCに入力する。EDCは、PHQが4点以下ならば「順調に回復してきています。現処方を継続します」、5点以上ならば上記の割付により「ミルタザピンで増強します。ミルタザピン 15 mg/日から開始してください」「ミルタザピンに変薬します。セルトラリンを漸減し、ミルタザピン 15 mg/日を追加してください」「現処方を継続します」のいずれかを画面上でフィードバックする。中央CRCはこの情報をFAXで各医師およびサイトCRCに送付する。（いちいち画面を立ち上げなくても医師が確認できるようにするため）

サーバーダウンなどによりEDCが動いていない場合、あるいはEDCを利用できない施設への対応策として、中央CRCまたはデータセンターの緊急電話を利用して、電話で割付をすることもあ

治療

割り付けを受けた担当医師は

①セルトラリンを同量で継続する。従って、セルトラリンについて言えば、上限 50 mg/日の群は 50 mg/日までで、上限 100 mg/日の群は 100 mg/日までで投与する。たとえば 100 mg/日の群だが、第 3 週で 75 mg/日までしか増やしていなかったという場合、第 3-9 週の間 100 mg/日まで増量することは可。

②セルトラリンを同量で継続したまま、ミルタザピン 15 mg/日、1日1回就寝前を追加し、増強を目指す。第4週以降、セルトラリン投与量は Step I で指定された範囲を守りながらミルタザピン 7.5-45 mg/日、1日1回就寝前で使用する。従って、セルトラリンについて言えば、上限 50 mg/日の群は 50 mg/日までで、上限 100 mg/日の群は 100 mg/日までで投与する。たとえば 100 mg/日の群だが、第 3 週で 75 mg/日までしか増やしていなかったという場合、第 3-9 週の間 100 mg/日まで増量することは可。ミルタザピンについては初回投与時 15 mg/日で始めるが、担当医師は患者の年齢等を考慮して半錠に減量することも可。

③第3週でセルトラリンを半分に減薬しミルタザピン 7.5- 15 mg/日、1日1回就寝前を追加する。ミルタザピンについては初回投与時 15 mg/日で始めるのが原則だが、担当医師は患者の年齢等を考慮して半錠に減量することも可。セルトラリンは第3週に必ず半量にする。すなわち、100 mg/日→50 mg/日へ、75 mg/日または 50 mg/日ならば 25 mg/日へ減量する。そして次回第4ないし第5週でセルトラリンを中止するのが原則だが、50 mg/日からゼロに持ってゆくことが懸念される場合は 25 mg/日の期間をはさんでも良い。ただし、遅くとも第7週にはセルトラリン投与量をゼロとして第7～第9週は抗うつ剤はミルタザピン 7.5-45 mg/日のみとする。（下線部分を押さえておくこと）に従って、処方する

アウトカム評価

担当医師またはサイトCRCは引き続き第4～第9週の受診のたびごとに患者にBDI2への記入を求める。担当医師またはサイトCRCはそのデータをEDCに入力する。

第9週には中央評価者が電話で、

- 1) 第9週のPHQ9
- 2) 第9週のFIBSER

を行う。中央CRCが患者の名前と電話番号を管理して中央評価者は割り付けにブラインドで評価できるようにする。

この評価は希死念慮が強かった場合にすぐ対処できるよう、クリニックに来た患者に別室で電話にて評価する。また今後の脱落時のフォローを考えて、患者の個人携帯に電話する。ここで希死念慮が強く認められた場合は、「自殺性対処マニュアル」に従って対応する。

もし患者が治療から脱落している時は、あらかじめ教えていただいた患者の電話番号で電話面接とする。ここで希死念慮が強く認められた場合は、「自殺性対処マニュアル」に従って対応する。

8.5. Step III

適格基準の確認

登録した全ての患者が適格である

治療

第9週以降、大うつ病治療の原則に則り、奏功している治療を数ヶ月間継続するのが原則である。ただし、臨床上必要が認められる場合には、治療の変更中止などが可能で、その場合の治療は担当医師の裁量に任される。第9週までに割り当てられた治療を継続することも、まったく別の抗うつ剤を追加または変薬することもあるであろう。電気けいれん療法や特異的精神療法（うつ病をターゲットとした認知行動療法、対人関係療法）も選択できる。

アウトカム評価

担当医師またはサイトCRCは引き続き受診のたびごとに患者にBDI2への記入を求める。担当医師またはサイトCRCはそのデータをEDCに入力する。

治療開始後第25週(6ヶ月後)、すなわち第9週の評価の約4ヶ月後に、

- 1) 第25週のPHQ9
- 2) 第25週のFIBSER
- 3) 第25週までの処方歴、とくに第3週で割り付けられた抗うつ剤をいつまで継続したか

を治療中であればクリニック別室で、治療から脱落していればマナー上許される時間に電話にて調査する。この評価は希死念慮が強かった場合にすぐ対処できるよう、クリニックに来た患者に別室で電話にて評価する。また今後の脱落時のフォローを考えて、患者の個人携帯に電話する。ここで希死念慮が強く認められた場合は、「自殺性対処マニュアル」に従って対応する。

もし患者が治療から脱落している時は、あらかじめ教えていただいた患者の電話番号で電話面接とする。ここで希死念慮が強く認められた場合は、「自殺性対処マニュアル」に従って対応する。

9. 併用療法

9.1. 許容される併用療法

以下の併用療法は、すべての治療期間を通じていつでも担当医師の裁量で追加変更が可能である

- 1) ベンゾジアゼピン系安定剤および睡眠導入剤
- 2) タンドスピロン（セディール®）、ヒドロキシジン（アタラックスP®）
- 3) 胃腸薬（ただし、スルピリドは不可）
- 4) その他の身体疾患への治療薬
- 5) その他の支持的精神療法、運動療法、音楽療法、家族心理教室

9.2. 許容されない併用療法

Step IおよびStep IIでは原則、以下の併用療法は許容されない。ただし、患者の安全が常に最優先されるので、患者の病状に応じて適切な対応を行うこと。

- 1) セルトラリン、ミルタザピン以外の抗うつ剤
- 2) 抗精神病剤（従って、スルピリドは不可）
- 3) 気分安定剤（リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン）
- 4) うつ病をターゲットにした特異的精神療法（認知行動療法と対人関係療法）
- 5) 電気けいれん療法、反復性経頭蓋磁気刺激法(rTMS)、光療法

Step IIIでは、許容されない併用療法はない。

10. 被験者の中止基準

試験からの「脱落」という用語は曖昧なので使用しない。通常脱落と見なされる現象は、介入中止と評価中止の2種類である

10.1. プロトコル治療からの逸脱

下記項目のいずれかに該当する場合、プロトコル治療からの逸脱と見なされる。その場合も、患者は試験からは脱落しておらず、患者には以降の定期評価を行う。

① Step I および II で 9.2. に定義される、「許容されない併用療法」を行ったとき

② 第3週のランダム化は第3週プラス2週間まで許容するが、その範囲でもランダム化できなかった場合

③ Step I でまったくセルトラリンを飲めないことが判明した場合

④ Step I で患者が躁転した場合

⑤ Step II で患者が躁転、あるいは診断が統合失調症、認知症などが判明した場合、

①②③④⑤が発生したかどうかは主治医の判断による。そのように判断した主治医はただちに CRC に伝達し、CRC はそれを中央事務 CRC に伝達する。

Step I で①②③④になった場合は Step II のランダム化は行わないが、その後の評価は行う。

Step II で①⑤になった場合、すでに Step II のランダム化も済んでいるので、あくまでもランダム化された群としてその後の定期的評価を反映させる。

なお、第5週、第7週、第9週、第3か月、第4か月、第5ヶ月、第6ヶ月の評価が、許容範囲内に出来なかった場合は、逸脱ではない。欠損データとしてその後の評価は予定通り続ける。

10.2. 介入中止

下記項目のいずれかに該当する場合、試験担当医師の判断でプロトコル治療を中止する。その場合も、患者は試験からは脱落しておらず、患者には以降の定期評価を行う。

① 本人が介入の中止を希望した場合

② 下記に定義する「重篤な有害事象」が発現し、継続投与が困難と判断された場合

③ 「重篤な有害事象」には該当しないが、何らかの理由で、試験薬の継続投与のベネフィットよりもリスクが大きいと担当医師が判断した場合

④ 妊娠していることが分かった場合で、服薬継続のリスクがベネフィットより大きいと担当医師が判断した場合

⑤ その他、試験担当医師が継続投与を不相当と判断した場合

10.3. 評価中止

下記項目のいずれかに該当する場合、以降の追跡は行わない。

① 患者が（試験薬の継続投与の有無にかかわらず）定期評価への同意を撤回した場合

なお第1週で選択基準を満たしていなかったまたは除外基準に抵触していたことが、試験開始後に判明した場合（試験開始後に診断変更になることはこの場合には当てはまらない。この場合に当てはまる例としては、そもそも年齢が若すぎたとか、既往に統合失調症があったことが後で判明した場合などが含まれる）は、その患者は登録されていなかった扱いになる。これは介入中止でも、評価中止でもない。

10.4. 臨床試験参加施設の患者登録の中止

下記項目のいずれかに該当する場合、実施医療機関は脱落と判定し、以後患者のリクルートを中止する。ただし、すでに登録した患者の評価は継続する。

① 実施医療機関の長から中止の申し出があった場合

② 6ヶ月に1例も登録できない場合

③ その他、運営委員会が不相当と判断した場合

11. 評価項目

11.1. 測度

Patient Health Questionnaire-9 (PHQ9)

PHQ9は、PRIME-MDという構造化診断面接のうち大うつ病の診断基準9項目に対応する調査票として1999年に発表された[36]。各項目は0=「全くない」から3=「ほとんど毎日」の4段階で評価され、従って総得点は0-27点である。再検査信頼性はICC 0.92 [37]、および内的整合性はCronbachの α 係数0.89 [36]と非常に優れた数字が報告されている。各種の重症度指標と相関し優れた構成概念妥当性が認められている [38]。また変化への感度も既存の尺度と同等または優っている [39]。

重症度の解釈の指標としては

- 0-4 抑うつなし
- 5-9 軽症抑うつ状態
- 10-14 中等症抑うつ状態
- 15-19 やや重症の抑うつ状態
- 20- 重症抑うつ状態

とされ [38]、変化の指標としては5点以上で臨床的に有意な改善とされる [39]。

PHQ9は自記式で行なう場合も、他者評価式で行なう時も、1分以下で施行可能である [38]。日本語版は村松により再翻訳法によって作成された [40]。

PHQ9は第0週、第1週、第3週、第9週、第25週(6ヶ月後)の5回施行される。中央評価者は模擬面接でPHQ9評価の訓練を受け、信頼性があることを確認する。中央評価者によるPHQ9評価のブラインド性は、第1週、第3週、第9週および第25週の評価時点で中央評価者に患者の治療割り付けを推定してもらうことによって評価する。

Beck Depression Inventory-II (BDI2)

ベック抑うつ尺度のオリジナルは1961年に公刊されており [41]、爾来、抑うつ重症度の自己評価尺度として最も広く用いられてきた。しかし、DSM-III以降のうつ病診断基準が標準化したのに対応して、1996年項目および時間的枠組みが改訂されたBDI第2版が発表された。21項目、各項目が0-3点で評価されるので、得点範囲は0-63点である。原版の信頼性・妥当性も [42]、日本版の信頼性と妥当性も確認されている [43]。

重症度の解釈の指標としては原版、日本語版とも

- 0-13 ほぼ無症状
- 14-19 軽症
- 20-28 中等症
- 29-63 重症

とされ [42-44]、変化の指標としては日本語版で

- 0-9 変化無しまたは軽微な変化。5点以上で臨床上有意な最小限の変化
- 10-19 中等度の変化
- ≥ 20 大きな変化

とされる [43]。施行には5-10分を要する。

BDI2は患者受診時に毎回自記式で施行する。

FIBSER 副作用総合評価票

副作用総合調査票は、STAR*Dで使用されたFIBSER(Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating)の日本語訳である。日本語版は、他者評価尺度なので、再翻訳の過程を経ていない。

治療継続

10.に定義する介入中止や評価中止なしに、無作為割り付けされた治療方針を継続することを「治療継続」と定義する。Step III では、Step I, Step II で許容されない併用療法もプロトコル上併用が可になるが、その場合は「治療継続」とはみなされない。

11.2. 評価の手順とスケジュール

第1週、第3週、第9週、第25週(6ヶ月後)の評価について、評価時期の許容範囲として、

- 1) 第1週から第9週評価日については±4日
- 2) 第13週以降の評価日については±14日

のずれを許容する。

ただし、第3週の評価およびランダムイズについては-4日から+14日まで、第9週の評価については-4日から+14日までを許容する。第25週の評価については、+14日までコンタクトを試みた後、何らかの理由でその後にデータが得られたら、追跡期間の長さの違いは統計学的に補正できるので、それも入力する。

11.3. データモニタリングと監査

定期モニタリング

データセンターは運営委員会、DSMB に対して、6ヶ月に1度、下記内容の定期モニタリングレポートを報告する。DSMB 委員長は第3者の立場から定期モニタリングレポートを評価し、安全性、有効性の面から研究の継続が倫理的に問題となった場合 DSMB 委員会を開催し、主任研究者に試験計画の変更、中止を勧告する。

モニタリングレポート報告内容は、以下の通りである。

- 1) 症例登録、追跡および試験進捗状況
- 2) 評価の実施状況 (割付はマスクする)
- 3) 有害事象の発生状況 (割付はマスクする)
- 4) その他、問題事例

施設監査

試験開始から6ヶ月後に施設監査を実施する。運営委員会が設置する監査チームが、研究参加施設監査手順書にしたがって監査する。監査チーム担当者は監査結果を運営委員会に送付し、運営委員会はこれを評価する。

12. 有害事象の報告および被験者の安全性確保

12.1. 有害事象の定義

本研究への参加に同意をした被験者に生じた、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気を言い、当該試験薬との因果関係の有無は問わない

12.2. 薬事法による、有害事象発生時の対策と報告の手順

本研究の介入は全て承認用法用量内であるので、薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2第2項の規定*に基づく対応を行わなくてはならない。

*薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2第2項

薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

FAX: 03-3508-4364

この場合の有害事象の評価は、添付の手順書（「有害事象マニュアル」）による。これは、厚生労働省「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参考にして、特に自殺性について Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment(C-CASA)により詳しく評価できるようにしたものである。

有害事象には、重篤な有害事象(「患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」と定義される)、疾患及び薬剤から予期される有害事象、予期されない有害事象がある。薬剤と関連した予期される有害反応は、使用する薬剤の添付文書を参照する。有害事象評価マニュアルの分類のグレード3、および、予期されない有害事象で上記分類のグレード2に相当するものは、担当医師が厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告すると同時に、研究事務局に報告する。又、プロトコル治療終了後30日以内に発現したグレード3の有害事象についても、担当医師は研究事務局に報告する。報告様式は、添付の「医薬品安全性情報報告書」 (<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html> より入手可能) を用いる。

報告を受けた主任研究者は、被験者の試験継続の可否や、試験実施計画書の改訂の可否を含む今後の対応について、各担当医師に電話、FAXなどで報告する。

担当医師は、上記に加えて、各臨床試験参加施設で定められている有害事象発生時の対応・対策基準に従い、院内で必要な手続きを取るものとする。

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

重篤な有害事象が生じた場合は、担当医師は、必要かつ適切な処置を施し対象者の安全確保に努める。そして、ただちに主任研究者(古川)に報告しなくてはならない。主任研究者は、ただちに(24時間以内に)共同主任研究者(名古屋サイトは明智、高知サイトは下寺、横浜サイトは明智)に連絡すると同時に、共同主任者を通じて共同している臨床研究機関の長(名古屋市立大学病院の場合は病院長、高知大学病院の場合は病院長)に報告する。主任研究者はまた共同している研究者全員に報告する。当該の研究機関の長は、倫理委員会に報告すると同時に、予期しない重篤な有害事象の場合には厚生労働省に報告する。

なお、ここで言う重篤な有害事象とは、「患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」と定義され、以下を参考にして判断する。

- | |
|--|
| 1. 死亡 |
| 1.1. プロトコル治療中の死亡で、この場合はプロトコル治療との因果関係の有無は問わない |
| 1.2. プロトコル治療終了後30日以内の死亡で、プロトコル治療との因果関係が否定できない場合。明らかな病原死は該当しない。 |
| 2. 生命を脅かすもの |
| 3. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの |

治療が必要となった場合は、各担当医師が入院を含めて適切に対応すること。

12.4. 予期される有害事象

セルトラリン

主な副作用

悪心(18.9%)、傾眠(15.2%)、口内乾燥(9.3%)、頭痛(7.8%)、下痢(6.4%)、浮動性めまい(5.0%)等

重大な副作用

セロトニン症候群(頻度不明)、悪性症候群(頻度不明)、痙攣(頻度不明)、昏睡(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群・中毒性表皮壊死融解症(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)

ミルタザピン

主な副作用

傾眠 (50.0%) , 口渇 (20.6%) , 倦怠感 (15.2%) , 便秘 (12.7%) , アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (12.4%)

重大な副作用

セロトニン症候群(頻度不明)、無顆粒球症・好中球減少症(頻度不明)、痙攣(頻度不明)、肝機能障害・黄疸(頻度不明)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(頻度不明)

13. 試験全体の中止基準

以下のいずれかに該当した場合は、DSMBからの勧告により、運営委員会（緊急時には主任研究者）が本臨床試験を中止する。

- ①本臨床試験に設定されている介入のいずれかと、死亡など重篤な有害事象との因果関係が、本研究または他の研究から確立したとき
- ②何らかの原因で、薬剤の供給が困難となった場合

14. データの取り扱い・公表に関する取り決め

14.1. データの管理

データの管理は最終的にデータセンターにて行う。データは連結可能匿名化するが、患者氏名およびカルテIDとの連結は、各臨床試験参加施設ごとに非電子的な媒体（紙ノート）にて行い、各参加施設の責任で管理する。

中央CRCは毎日、EDCによって全症例の進捗およびデータをチェックし、疑義が生じたら、各参加施設のサイトCRCまたは担当医師に遅滞なく連絡を取る。

データセンターでも同様にチェックをし、データセンターの試験事務局は疑義が生じたら、中央CRCに連絡をする。

14.2. 出版方針

プロトコルはBMC Psychiatry またはその他プロトコルを出版する雑誌に投稿する。筆頭著者は古川を予定している。

Step I, Step II, Step III の各論文、特に Step II 論文はハイインパクト雑誌に投稿する。3つの論文の筆頭著者は登録した患者数が最も多い臨床試験責任または分担医師から順番になれるものとする（共同主著者も可）。10人以上を登録した臨床試験責任または分担医師は必ずいずれかの論文に共著者として名前を載せることとする。いずれの場合も Step I, Step II, Step III についての論文の corresponding author は古川とする。

患者を登録した試験責任医師や分担医師、および運営委員会のメンバーの名前は、共著者として上がらない場合は、論文末尾に掲載される。論文末尾に掲載された氏名も、共著者として扱われる雑誌に優先して投稿するが、そのように扱われない雑誌もありうる。

結果はさらに治療ガイドライン、系統的レビューなどのエビデンスサマリーに反映される。

15. 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。パイロット研究終了時にもサンプルサイズおよび試験期間の再検討を行う。

16. 統計学的事項

16.1. サンプルサイズの設定とその根拠

Step I のサンプルサイズ

ステップ I でのクラスター内相関係数を 0.05 と仮定し[45, 46]、有意水準 (alpha) が 5% になるように設定し、検出力を 80% とするとエフェクトサイズ 0.2、つまり PHQ9 の得点で平均点で 1 点の差 (SD=5) を検出しようとする、30 のクラスター (施設数) で各 66 名をリクルートすることが必要、すなわち 1980 人のサンプル数が必要である。

Step II のサンプルサイズ

Step II の臨床疑問が本研究の最も主な仮説である。第 3 週でセルトラリンを継続 vs ミルタザピンで増強 vs ミルタザピンに変薬の 3 群間での比較を行う。大うつ病の急性期治療の先行研究[47-49]によると、平均して PHQ9 得点は治療によって、ベースライン得点 15 点(SD=5)から治療後得点 10 点 (SD=6)へと減少し、差の得点の平均は 5 点(SD=5)であった。治療前後の減少量に 20% (1 点) の差が見られることを今回の研究で検出したい臨床的に有意義な効果の差として期待する。そこで、3 群間の比較において、比較する全体の有意水準 (alpha) が 5% になるように設定し、検出力を 80% とすると、PHQ9 のベースラインとの差の群間差 1 点 (SD=5) を検出するには、1 群 522 人、step II の全体 (3 群) で 1566 人必要である。さらに、Step I での非寛解率 90%、脱落率 20% と想定すると、step I でエントリーに必要な人数が 2175 人となる。

PHQ9 の得点の減少について 1 点の差はエフェクトサイズにして $1/5=0.2$ に相当する。本研究はアクティブな治療方法のあいだでの比較であること、抗うつ剤の対プラセボのエフェクトサイズが 0.31 であること[50]、コクランライブラリーに系統的レビューとして収載されたすべての健康介入の真のエフェクトサイズは 0.3-0.4 程度であると推定されること[51]を考慮すると、今回の研究で検出するに足る臨床的に有意義な差であると考えられる。また、エフェクトサイズの 0.2 は、NNT に換算すると、対照群での発生率が 50% 程度のアウトカム (例えば、うつ病で言えばうつ病重症度半減で定義される「反応」) であれば 10% ポイント近くの差 (NNT にして約 10)、対照群での発生率が 20% 程度のアウトカム (例えば、うつ病の寛解) については 5% ポイント程度の差 (NNT にして約 20) に相当し、この観点からも臨床的に有意義な差であると考えられる[52]。

なお、パイロット研究終了時にもサンプルサイズの再検討を行う。

Step III のサンプルサイズ

Step III では、Step I および Step II の研究の継続研究であるので、あくまで探索的解析として行う。したがって、検出力を確保するための事前のサンプルサイズ算出は行わない。ただし、解析時に事後的な検出力の計算は行う。

パイロット研究のサンプルサイズ

パイロット研究は、本試験の実施可能性検討の研究であるので、統計学的な設定はしない。目標症例数は 400 例である。パイロット研究終了時に、群間差についての解析は行わない。このため、主たる目的が異なるような大幅なプロトコル変更がない限り、パイロット研究の対象者も本研究の対象者に含める。

16.2. 統計解析

主要な統計解析

Step II の臨床疑問が本研究の最も主な仮説である。Step II では、セルトラリン継続群に比べて、ミルタザピン増強群もしくは、ミルタザピン変薬群がのそれぞれ 3 つの比較において、主要評価項目である第 4 から第 9 週までの PHQ9 のスコアの変化に関して、有意に下回るかどうかを検証する。主たる解析における両群 3 つの比較において継時的な変化が等しいという帰無仮説の検定は、ITT 解析での全適格例を対象とした繰り返し測定の評価における治療効果のパラメータの検定によって行う。Step I でのセルトラリン 50mg 群と 100mg 群の割付、割付因子を考慮した変量効果モデルで

行う。Step Iでのセルトラリン50mg群と100mg群の割付による各割付け群およびリスク因子の相互作用の影響の検討を行う。検定は両側検定で行う。有意水準は両側5%、検出力は80%とする。また、割付因子および影響が予想されるリスク因子で調整したモデルでの評価を行う。また必要に応じて欠測データの補填、感度解析を行う。

Step Iについては、施設ごとに割付されたセルトラリン50mg群と100mg群を対象者の個人レベルで比較する。主要評価項目である第1から第3週までのPHQ9のスコアの変化に関して、有意に下回るかどうかを検証する。Step IIと同様の解析を行うが、割付が施設で行われているため、施設内の相関を考慮したモデルでの解析を行う。

副次的解析

研究の主たる解析結果を補足し、臨床疑問の考察を深める目的で副次的解析を行う。副次的評価項目の解析は、主要な統計解析に準じて行う。Step IからStep IIIにおける割合の差については、リスク比と95%信頼区間、継続率の差については、ハザード比と95%信頼区間を計算する。

統計解析の詳細は、統計解析責任者が策定する。統計解析責任者は解析実施前までに統計解析計画書を作成し、これに基づいて解析を行う。

16.3. 中間解析

試験の目的が達成されているかを評価する中間解析は行わない。ただし、パイロット研究の目的を達成するために、パイロット研究終了時に群間をマスクした状態での集計を行う。その際、群の比較を目的としたアウトカム解析は行わない。パイロット研究での各サイトの予定症例数と登録症例数を比較し、本試験終了までに必要なサイト数、期間の予測値を算出する。施設内相関係数（ICC）の計算を行い、事前の設定値との間に大きな差がないことを確認する。必要があればサンプルサイズの再計算を行う。パイロット研究の評価のための解析方法は統計解析計画書に記載する。

試験の目的が達成されているかを評価する中間解析を行わない理由として、第一に先行研究からそれほど大きな効果差が見られるとは予想されないこと、および理論的に効果のために早期に中止をすることは効果の過大評価につながる可能性が大きい[53]ためである。

17. 倫理的事項

17.1. 実施計画書の遵守

本臨床試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を最優先し、これを損なわない限りにおいて本研究プロトコルおよび手順書を遵守する。

17.2. 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言およびその改訂版、および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日全部改正）を遵守して本研究を実施する。

17.3. インフォームド・コンセントの手順

本臨床試験実施に先立ち、担当医師は対象患者に下記事項について別紙の説明同意文書に基づき十分に説明し、患者が試験内容を良く理解したことを確認した上で、患者本人から文書で同意取得する。

1. 臨床試験について
2. 臨床試験の目的
3. 臨床試験の責任医師の氏名・職名及び分担医師の氏名
4. 臨床試験の方法・期間および試験終了後の対応
5. 期待される利益と予測される不利益
6. 他の治療方法について
7. 臨床試験への参加をいつでも取りやめることができること
8. 臨床試験に参加しないこと、又は参加をとりやめることにより不利益をうけないこと