

201224058B

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業

うつ病の最適治療ストラテジーを  
確立するための大規模多施設共同研究

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 古川 壽 亮

平成 25 (2013) 年 3 月

## 目次

### I. 総合研究報告

うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究 .....古川 壽亮	5
--	---

### II. 総合分担研究報告

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 … 古川 壽亮、内村 直尚、岡本 泰昌 .....	17
抗うつ剤治療に併用する普及型認知行動療法のパイロット研究 .....	30
うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究：名古屋サイト 明智 龍男、渡辺 範雄 .....	37
うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究：高知サイト 下寺 信次 .....	62
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：熊本サイト 池田 学、藤瀬 昇 .....	77
妊娠中及び産後における精神的健康に関する研究 .....	82
尾崎 紀夫 .....	82
一般身体診療科におけるうつ病の早期発見と治療への導入に関する研究 .....	90
山田 光彦、稲垣 正俊、米本 直裕 .....	90
研究成果の刊行に関する一覧	95

III. 資料	127
---------	-----

# I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業[精神障害分野]

総合研究報告書

うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究

研究代表者 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 教授

研究要旨：本研究は、日本人の健康損失の最大原因であるうつ病について、研究代表者および研究分担者たちが今までに明らかにした世界のベストエビデンスを踏まえた上で、それでも明らかにならなかった重要な臨床疑問に対して、生物統計学・疫学の専門家とともに各臨床疑問に適したデザインを組んで十分な統計学的検出力を持った大規模な無作為割り付け比較試験(RCT)とコホート研究と横断研究を、先行研究に裏打ちされた実践力のある研究者が行い、もって今後日本の精神医学で大規模臨床研究を行う際のひな形となる体制づくりを目指す研究である。

具体的には(1)現在うつ病に対して最も有効とされる治療をどのように組み合わせれば最適な治療戦略となるかの新しいエビデンスを大規模 RCT によって創出し、(2)うつ病の発症を予測し予防する生物心理社会因子を大規模コホート研究によって解明し、(3)現時点でエビデンスが現実の臨床に反映されているかの横断研究からやがて(1)や(2)の研究で得られたエビデンスを国民に広く均霑化する基盤を得ることを目的とするものである。

(1)メガトライアルにおいては、2010年12月からパイロット研究を開始し、2013年3月までに281例をエントリーし、パイロット研究を成功裏に終了した。さらに、2012年4月からは抗うつ剤治療に併用する普及型認知行動療法のスマートフォンアプリを試作およびブラッシュアップを行い、12月からオープンパイロット研究に着手した。(2)コホート研究においては、妊娠関連うつ病にパラダイムをとり、2012年10月末までにエントリー数809名の協力を得、妊娠関連うつ病の亜型分類、およびEPDSの因子構造の解析、産後の気分変動へのソーシャルサポートの関与を検討した。(3)診断のための横断研究では一般病院内科外来を調査期間中に受診した全598名の患者を層別サンプリングして自記式スクリーニング調査票PHQ9と半構造化面接MINIを施行し、かかりつけ機能を有する内科外来場面において、うつ病患者は希ではなく、そのうつ病を発見するためのスクリーニングツール

も利用可能であることを示した。

## A. 研究目的

本研究は、日本人の健康損失の最大原因であるうつ病について、①これまでに明らかになった世界のベストエビデンスを踏まえた上で、②それでも残る重要な臨床疑問に解答すべく、③生物統計学疫学者とともに各臨床疑問に適したデザインを組み、④十分な統計学的検出力を持った大規模な無作為割り付け比較試験(RCT)とコホート研究と横断研究を、⑤実践力のある研究者が行い、⑥もって今後日本の精神医学で大規模臨床研究を行う際のひな形となる体制づくりを目指した。

具体的には、大規模実践的 RCT として、**A1. 「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のパイロット研究」**

(以下 SUN@D 研究)、**A2. 「抗うつ剤治療に併用する普及型認知行動療法のパイロット研究」**(以下 FLATT 研究)、コホート研究として **B「周産期の精神的健康に関する 2 世代コホート研究」**、横断研究として **C「一般身体診療科おけるうつ病の早期発見と治療への導入に関する研究」**を行った。以下に述べるように、RCT から横断研究に渉る複数の大規模研究により、21 世紀日本の精神科臨床研究の新地平を切り開く基盤を構築できたと考えている。以下に研究ごとに略述する。

### A1. Strategic Use of New generation antidepressants for Depression

SUN@D 研究は、研究代表者らが 2009 年に発表した 12 種類の新規抗うつ剤のネットワークメタアナリシスに基づきこれを一步進めて、①ファーストラインで選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の初期投与戦略、②セカンドラインで無いし部分反応者への変薬または増強療法の優劣という、世界中の誰も答えを知らない非常に重要な臨床疑問に解答できることを目指した。

### A2. Fun to Learn, Act and Think through Technology

FLATT 研究は、上記研究に基づきこれを一步進めて、薬物療法のみでは治療が不完全なうつ病を対象に、特異的精神療法の併用が有用であるにもかかわらず現在日本はおろか世界中で有効性の実証された認知行動療法を提供できていないという現状を踏まえ、モバイルテクノロジーを筆頭とする ICT 技術の応用により患者の生活に溶け込んで対面精神療法を越える介入となる可能性に着目して、スマートフォン認知行動療法の開発と検証を開始した。

### B. 周産期の精神的健康に関する 2 世代コホート研究

産後うつ病は、母親の QOL の低下に加え、児の養育環境にも悪影響を与え得るとされ、産後うつ病の早期発見・早期介

入が重要である。しかし、妊娠期から前向きに調査し、産後うつ病の発症リスクや産後の気分障害の実態を検討した研究は未だ乏しい。そこで、我々は、妊娠中から産後にかけての妊産婦の気分障害の実態を明らかにすると同時に、発症リスクを同定するための前向きコホート研究を実施した。

### C. 一般身体診療科におけるうつ病の早期発見と治療への導入に関する横断研究

今夏改定された自殺総合対策大綱にも「かかりつけの医師等のうつ病等の精神疾患の診断・治療技術の向上」が謳われているが、わが国におけるかかりつけ医場面におけるうつ病の有病率、重症度、自然経過、スクリーニング法、介入法についての知見はほとんどなく、多くが日本とは異なるプライマリ・ケア制度を有する海外の知見を外挿したものにすぎない。そこで、本研究では、かかりつけ機能を有する日本の身体科診療科における①うつ病有病率の調査、②うつ病スクリーニングツールの性能の検討、③うつ病重症度および自然経過の観察、④うつ病スクリーニングおよび適切な治療導入実施の可能性の検討を行った。

## B. 研究方法

### A1. SUN◎D 研究

平成 22 年度はまずプロトコルと手順書を完成し、参加医師および臨床研究コーディネーターの雇用・訓練など周到な準備の上、12 月からパイロット研究を名古屋市立大

学と高知大学の 2 大学全 12 施設で開始した。平成 23 年度 10 月からは熊本大学およびその関連施設でもパイロット研究を開始した。

### A2. FLATT 研究

平成 24 年度はスマートフォンを利用した認知行動療法アプリの試作およびブラッシュアップを行い、12 月からパイロット研究を京都大学で開始した。

### B. 2 世代コホート研究

名古屋市内の産婦人科をもつ 2 病院と名古屋大学医学部附属病院にて対象を募り、対面にて説明し書面にて同意を得た。妊娠初期・妊娠後期・産後 5 日間、産後 1 ヶ月において、エジンバラ産後抑うつ自己評価票(Edinburgh Postnatal Depression Scale: EPDS)、ソーシャルサポート質問票(Social Support Questionnaire: SSQ)をはじめとする自己記入式質問紙に回答を得た。

### C. 一般身体診療科における横断研究

連続する 9 日間、地方郡部の精神科を併設しない一般病院内科外来を受診した全患者に対して層別サンプリングを行った。無作為に抽出した患者と、Patient Health Questionnaire-9 うつ病スクリーニング (PHQ-9) によりうつ病陽性となった患者に対して、精神科医が構造化診断面接 M.I.N.I.を実施した。M.I.N.I.のデータが得られた対象者を 3 ヶ月、6 ヶ月、18 ヶ月後まで縦断的に PHQ-9 スコアの変化を観察し自然経過に関する情報を得た。

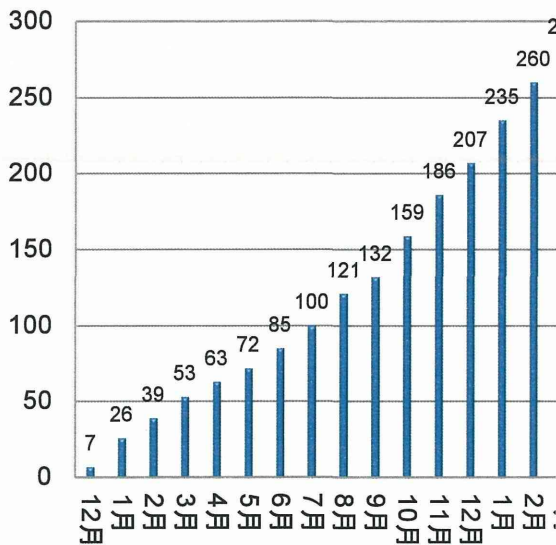
(倫理面への配慮)

A1, A2, B, C 研究すべて、該当の研究参加施設すべての倫理委員会の承認を得てから実施され、また、対象者には対面にて十分に説明を行い、書面にて自発的同意を得た。また、得られた情報は連結可能匿名化情報として解析された。

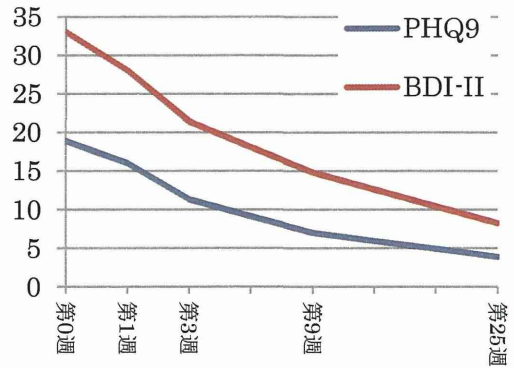
### C. 研究結果

#### A1. SUN@D 研究

平成 22 年 12 月に開始したパイロット研究は順調にエントリーを伸ばし、平成 23 年度いっぱいでは予想を大幅に超える 281 名のエントリーを得た。



エントリーした患者の追跡率は、第 3 週で 98%、第 9 週で 97%、そして、と第 25 週に至るも 95%を維持し、かつ、BDI 得点にしてベースラインの平均約 33 点が第 25 週には約 8 点まで下がる非常に有効な治療選択肢の間での比較であることが確認された。



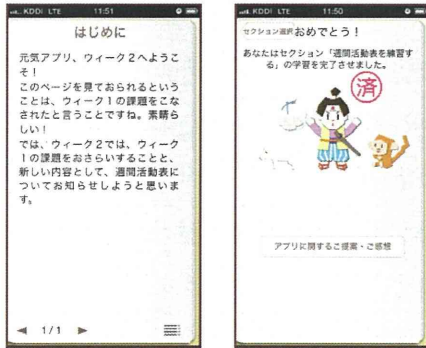
これらの結果を受け、SUN@D 運営委員会では微修正のみでオリジナルプロトコル通り本研究に移行することが決された。

#### A2. FLATT 研究

平成 24 年度はスマートフォンアプリの開発を進め、まず、対話型の「こころアプリ」



と、ゲーミフィケーションを重視した「元気アプリ」を試作した。



10名以上の健常者から試用フィードバックを得て iterative に修正・改善を加えた。12月から京都大学、名古屋市立大学、高知大学で、うつ病患者でオープン・パイロット研究を開始した。

### B. 2世代コホート研究

平成22年度：妊娠中から産後にかけての抑うつ状態の経過は「非抑うつ群」「妊娠期一過性抑うつ群」「持続抑うつ群」「産後抑うつ群」の4種類に分類できることを確認した。

平成23年度：EPDSは「不安因子」「抑うつ因子」「快感喪失因子」の3因子構造であることを確認した。

平成24年度：産後5日間の気分状態を元に、産後1ヶ月において抑うつ状態を呈するオッズ比を算出した。産後5日間で抑うつ状態のみを呈した妊産婦は3.3、躁うつ混合状態を呈した妊産婦は6.6、気分

変動を認めた妊婦は4となった。

SSQ-6は「人数」と「満足度」の2因子構造であることを確認した。高い内的整合性と、試験再試験信頼度の高さ、構成概念妥当性の高さを確認した。

### C. 一般身体診療科における横断研究

大うつ病エピソード（現在）の有病率は7.4%（95%信頼区間：3.3%-11.4%）であった。大うつ病エピソードと小うつ病エピソード（大うつ病エピソードの診断モジュールの9項目中1項目目または2項目目を含め2から4項目）を合わせると有病率は14.1%（95%信頼区間：8.2%-20.0%）であった。

うつ病スクリーニングツールの性能の検討を検討すると、カテゴリカルなスクリーニング方法では大うつ病のスクリーニングに関して感度0.42、特異度1.00、陽性的中率0.93、陰性的中率0.96、陽性尤度比178.7、陰性尤度比0.58という結果であった。一般的に推奨されているカットオフ値9/10で計算すると、感度0.55、特異度0.98、陽性的中率0.65、陰性的中率0.96、陽性尤度比23.2、陰性尤度比0.46という結果であった。一方、カットオフ値を4/5点に設定すると感度0.86、特異度0.85、陽性的中率0.32、陰性的中率0.99、陽性尤度比5.9、陰性尤度比0.16という結果であった。

### D. 考察

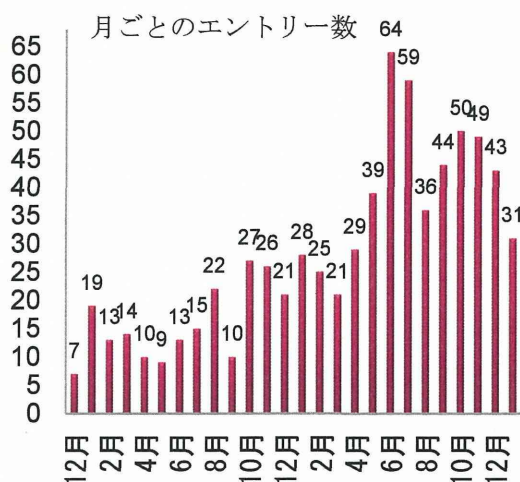
#### 1) 達成度について



SUN◎D 研究、FLATT 研究、2 世代コホート研究、一般身体診療科における横断研究のすべてにおいて、当初計画通りの、またはこれを上回るサンプルサイズを得、多くの論文が発表された。たとえば、2 世代コホート研究では妊産婦約 800 名という十分な規模の対象を募ることができた。横断研究では 598 名の外来受診者のうち、107 名を無作為に選択し、適格基準を満たし調査への参加に同意の得られた 80 名に PHQ-9 を、うち 75 名に構造化面接を実施できた。

## 2) 研究成果の学術的意義について

下記の査読付き国際雑誌への発表が今回の研究の学術的意義を物語っているが、たとえば、SUN◎D 研究では、本パイロット研究後の平成 24 年度において本研究では 8 大学 45 施設の体制が確立し、患者エントリーはさらに進捗し、1 月末日現在 726 名に達している。



726 名とは文献上すでに世界で 10 番以内に大きなうつ病薬物療法の RCT である。

## 3) 研究成果の行政的意義について

2 つの RCT の結果はまだ出ていないので、すぐに行政に貢献できるものではないが、それらの結果が出た暁には日本においても evidence-based health policy making を行う基礎となる。

2 つの観察研究については、産後うつ病に罹患するリスクの高い妊産婦の特徴や産後気分障害の実態が明らかになり、適切な早期介入、産後の育児支援につながることを期待できる。また、今年の夏に改定された自殺総合対策大綱に謳われ、各地の自治体や医師会により進められている「かかりつけの医師等のうつ病等の精神疾患の診断・治療技術の向上」は、わが国とは医療制度の異なる海外の知見のみに基づき実施されていたが、本研究においてはじめてわが国における知見が得られたことは極めて大きい。

## E. 結論

1) 日本人の健康損失の最大原因であるうつ病について、日本人を対象として実践的大規模無作為割り付け比較試験が可能であることが示された。これを可能とならしめる実践的基盤、すなわち研究者組織や研究実施体制のノウハウが本研究を通じて確立された。

2) 観察研究においても、系統的・大規模な観察研究が行われた。わが国のかかりつけ機能を有する身体科診療科においてもうつ病有病率が高いことが示された。また、

うつ病を効果的にスクリーニングするツールの性能が確認された。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 原著論文

1. ○Furukawa TA, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M & Yonemoto N (2011) Strategic Use of New generation antidepressants for Depression: SUN(^\_^)D study protocol. **Trials**, 12, 116.
2. ○Shimodera S, Kato T, Sato H, Miki K, Shinagawa Y, Kondo M, Fujita H, Morokuma I, Ikeda Y, Akechi T, Watanabe N, Yamada M, Inagaki M, Yonemoto N & Furukawa TA (2012) The first 100 patients in the SUN(^\_^)D trial (strategic use of new generation antidepressants for depression): examination of feasibility and adherence during the pilot phase. **Trials**, 13, 80.
3. ○Hayakawa H, Koide T, Okada T, Murase S, Aleksic B, Furumura K, Shiino T, Nakamura Y, Tamaji A, Ishikawa N, Ohoka H, Usui H, Banno N, Morita T, Goto S, Kanai A, Masuda T, Ozaki, N: The postpartum depressive state in relation to perceived rearing: A prospective cohort study. **PLoS One** (in press)
4. Tamaji A, Iwamoto K, Kawamura Y, Takahashi M, Ebe K, Kawano N, Kunimoto S, Aleksic B, Noda Y, Ozaki, N: Differential effects of diazepam, tandospirone, and paroxetine on plasma brain-derived neurotrophic factor level under mental stress. **Hum Psychopharmacol** 27 (3):329-33, 2012
5. ○Furumura K, Koide T, Okada T, Murase S, Aleksic B, Hayakawa N, Shiino T, Nakamura Y, Tamaji A, Ishikawa N, Ohoka H, Usui H, Banno N, Morita T, Goto S, Kanai A, Masuda T, Ozaki, N: Prospective Study on the Association between Harm Avoidance and Postpartum Depressive State in a Maternal Cohort of Japanese Women. **PLoS One** 7 (4):e34725, 2012
6. Adachi Y, Aleksic B, Nobata R, Suzuki T, Yoshida K, Ono Y, Ozaki, N: Combination use of Beck Depression Inventory and two-question case-finding instrument as a screening tool for

- depression in the workplace. *BMJ Open* 2 (3):2012
7. Ogasawara K, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshida K, Ando K, Iwata N, Kayukawa Y, Ozaki, N: Depression associated with alcohol intake and younger age in Japanese office workers: a case-control and a cohort study. *J Affect Disord* 128 (1-2):33-40, 2011
  8. ○Ishikawa N, Goto S, Murase S, Kanai A, Masuda T, Aleksic B, Usui H, Ozaki, N: Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women. *J Psychosom Res* 71 (4):264-9, 2011
  9. ○Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Hayakawa H, Tanaka S, Ozaki N, Tamakoshi K, Kikkawa F: Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: A clinical study in a Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res* 37 (10):1283-9, 2011
  10. Okuda A, Suzuki T, Kishi T, Yamanouchi Y, Umeda K, Haitoh H, Hashimoto S, Ozaki, N, Iwata N: Duration of untreated illness and antidepressant fluvoxamine response in major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 64 (3):268-73, 2010
  11. Nishiyama T, Ozaki, N: Measurement limit of quality-of-life questionnaires in psychiatric settings. *Qual Life Res* 19 (1):25-30, 2010
  12. Ohtsuki T, Kodaka M, Sakai R, Ishikura F, Watanabe Y, Mann A, Haddad M, Yamada M, Inagaki M. Attitudes toward depression among Japanese non-psychiatric medical doctors: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2012 Aug 16;5:441.
  13. Kodaka M, Inagaki M, Postuvan V, Yamada M. Exploration of factors associated with social worker attitudes toward suicide. *Int J Soc Psychiatry*. 2012 Apr 9. [Epub ahead of print]
  14. ○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*. 2010 Apr 26;10:30.
  15. Kodaka M, Postuvan V, Inagaki M, Yamada M. A systematic review of scales that measure attitudes toward suicide. *Int J Soc Psychiatry*. 2011 Jul;57(4):338-61.

16. ○Inagaki M, Ohtsuki T, Yonemoto  
N, Oikawa Y, Kurosawa M,  
Muramatsu K, Furukawa TA &  
Yamada M (in press) Prevalence of  
depression among outpatients  
visiting a general internal medicine

polyclinic in rural Japan. **General  
Hospital Psychiatry.**

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を  
含む。）  
なし。

## II. 総合分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業[精神障害分野]）

総合分担研究報告書

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

研究分担者 古川壽亮

京都大学大学院 医学研究科 健康増進・行動学 教授

研究分担者 内村直尚

久留米大学 医学部 神経精神医学 教授

研究分担者 岡本泰昌

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 精神神経医科学 講師

研究要旨：うつ病は人類にとって健康損失の最大の原因であり、わが国においても、もつとも頻度の高い精神疾患の一つである。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る。先行研究より、コストおよびわが国で使用可能な抗うつ薬を考えた場合、セルトラリンがファーストライン選択の候補、ミルタザピンがセカンドライン選択の候補となる。

本研究では、多施設臨床試験により、うつ病に対するファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときの適切な標準投与量、ファーストライン選択薬で寛解しなかった際の薬物療法のストラテジー（変薬か増強か）、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つとも有効性および安全性に優れるかを明らかにすることを目的とする。

2010年12月からパイロット研究を開始し、2011年12月末日までで4677人をスクリーニングし、207例をエントリーした。パイロット研究を通じ、①研究体制の確立と充実と拡大、②プロトコル、説明同意書、手順書の調整、③研究の品質保証に努めた。

A. 研究目的

WHO 推計によると、うつ病は人類にとって健康損失の最大の原因であり、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。わが国においても、うつ病はもつ

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。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。

うつ病の薬物療法に関しては、先行研究（メタアナリシス）により、有効性 efficacy においては、ミルタザピン、escitalopram、venlafaxine、セルトラリンが、受容性 acceptability においては escitalopram、セルトラリン、bupropion、citalopram が優れていることが示されている。コストおよびわが国で使用可能な抗うつ薬を考えた場合、セルトラリンがファーストライン選択の候補となるが、一方で、既存の知見からは、まず 50 mg/日 を目標に投与スケジュールを組むべきか、それとも 100 mg/日 を目指して投与を開始すべきかは明らかではない。

またファーストラインの選択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ことが示されている。そこで、セカンドラインにおける薬物治療のストラテジーも問題となるが、ファーストラインの選択薬で寛解に達しない症例に対しては、他の抗うつ薬に変薬するのか、あるいは他の抗うつ薬で増強するのか、いずれが有効性で勝るかは知られていない。

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が、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

することが知られており、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ことが報告されている。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。

以上のような背景から、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」を組み立てるデザインの無作為化比較試験を計画した。具体的な目的は、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、を検討する臨床試験を計画した。

本研究は、上記研究の実施可能性を検証する多施設臨床試験のためのパイロット研究であり、分担研究者が担当する名古屋サイトに加え、高知サイト、熊本サイト、広島サイト、久留米サイトの5箇所で実施した。

## B. 研究方法

研究実施体制の確立、充実、拡大のために以下を今年度は実施した。

### B1. 運営委員会、参加医師電話会議、CRC 電話会議、サイト責任者委員会

研究の円滑かつ充実した実施のためには、研究者・研究協力者の円滑なコミュニケーションが必須である。対象者に合わせて、資料 5-7 の通りのミーティングを定期的開催した。

運営委員は月に2回、第2及び第4月曜日の夜20時半から1時間、Skype ミーティングを持った。また、2ヶ月に1度はオフラインで直接に顔を合わせる委員会を開催した。

直接に患者リクルートに当たる研究協力参加医師に対しては、毎月第3火曜日または金曜日の夜20時半から30分、電話会議を開催した。しかし、この電話会議への医師の参加率は低く、参加率を上げるために種々の工夫を要した。2012年1月からは、

全国で参加するのではなく、各サイトごとに重点的に協力医師に参加していただく形式に変更した。

また、やはり直接に患者と接触するCRCに対しては、毎月第3木曜日の朝11時半から30分、電話会議を持った。勤務中のCRCについては患者への同意説明中であつたり、勤務時間に当たっていないCRCの参加は困難であるなどの事情で、この会議への出席率も決して高いものではないが、事前に議題(案)を送付することにより、参加できないCRCからの意見を収集するなどの形で、この会議も意義深いものとなっている。この会議でのCRCからの提案をもとに改善を行った点も多い。

サイトが当初の名古屋市立大学、高知大学から、熊本大学、広島大学、久留米大学と広がったため、サイト責任者の委員会を2012年1月から開始した。第3月曜日の夜20時半から30分で行っている。サイトの活発さはサイトの責任者の熱意によるところが大きいので、この会議の意義は大きい。これはSkypeで行っている。

### B2. ニュースレター、メーリングリスト、ホームページ

円滑なコミュニケーションのためには、直接対面、次いで電話(Skypeを含む)がベストであるが、上記の努力にもかかわらず、参加できない医師・CRCの方、さらにはそれ以外で協力してくださっている各施設のcomedical(医療事務、看護師など)の方に



も、情報の共有が重要である。そのために、月に1回のニュースレター(資料10)、メーリングリストを構築して適宜情報を流す、また京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学分野のホームページにSUN◎Dのサイトを設置する、という努力を行っている。

### B3. 名古屋サイト、高知サイトの施設ビジット、施設追加

研究の円滑かつ充実した実施のためには直接の接触がベストであるが、これは高頻度に行うことは出来ない。そこで、上述のオフライン運営委員会を持ち回りで各サイトで開催し、その際にサイトのクリニックや病院をビジットすることにした。

高知サイトのクリニックや病院へは2回(2011年7月8-9日、11月18日)、名古屋サイトのクリニックや病院へは1回(2012年2月2-3日)、熊本サイトのクリニックや病院へは1回(2011年11月7-8日)ビジットを行えた。

エントリー増のためには、地域センターの数も重要であるが、各地域センターの充実のほうが効率的である。なぜなら、各地域センターにはすでに経験のあるCRCがあるので、これを効率よく活用するためには地域ごとに新しい施設の追加が有効である。本年度は名古屋サイトには板倉クリニック、鳴海ひまわりクリニック、そしていそベクリニクを追加した。高知サイトでは、ここからクリニックの参加を得た。

### B4. 熊本サイト、久留米サイト、広島サイトのスタートアップ、サイトビジット

今年度は熊本大学、久留米大学、広島大学およびその関連クリニック・病院の参加を得た。

熊本大学サイトでは、熊本大学病院、よやすクリニック、池上第二クリニック、八代更生病院、弓削病院、熊本市市民病院の協力を得ている。2011年4月21日にこれらの施設に集まっていただいて第1回説明会を、9月24日にスタートアップミーティングを行った。

久留米大学サイトでは、久留米大学病院、聖マリア病院、聖ルチア病院、筑水会病院、宮の陣病院、大牟田市立病院、公立八女病院、小倉蒲生病院、有吉クリニック、小倉記念病院、本間病院、廣田クリニックの協力を得た。2011年9月20日にこれらの施設に集まっていただいて第1回説明会を、2012年2月13日にスタートアップミーティングを行った。

広島サイトでは、広島大学病院、やない心療内科クリニック、こころの健康クリニック可部、森岡神経内科、まんだに心療内科クリニック、山崎神経科内科医院、広島市市民病院の協力を得た。2011年7月7日にこれらの施設に集まっていただいて第1回説明会を、2012年2月9日にスタートアップミーティングを行った。

### B5. CRC リクルートとトレーニング

円滑な臨床試験の運営は、サイト CRC の実力次第である。有能な CRC をリクルートし、彼らを適切にトレーニングする作業が繰り返し、必要になる。

これまでの我々の経験から、臨床試験の研究助手（CRC）としては、患者とのコミュニケーション能力や個人情報の重要性に対する観点から、看護資格を有する者が最適な職種と考えられたため、名古屋サイトでは、看護師を CRC として雇用する方針とした。具体的には地域のナースバンクを利用し、業務内容を登録して希望者を募り、面接後に計 7 名を採用した（実際には最初に 3 名を雇用し、研究の拡大に伴い、その後 2 名ずつ、2 回の補充を行った。）。最初に雇用した 3 名については、研究内容を繰り返し説明し、十分に理解したうえで、実際の研究実施場所となる医療機関に出向き、J-TOP の研究者とともに作業の確認などを行った。その後は、実際に研究を実施しながら、研究体制を整えて行った。実際には、特に研究開始当初は、CRC から多くの疑問や質問が寄せられるため、主任研究者あるいはサイトの共同主任研究者に携帯電話で即時に連絡がとれる環境を整備し、疑問に即応できる態勢がとれるよう可能な限り配慮した。

なお研究助手を務める上では、コンピューターを用いてのデータの入力作業や業務内容の電子メールを用いれ申し送りなどを行う関係である程度コンピューターを使用できる能力が必要であることが判明したので、

3 回目以降の CRC の雇用に際してはこの点も確認して採用する方針とした。

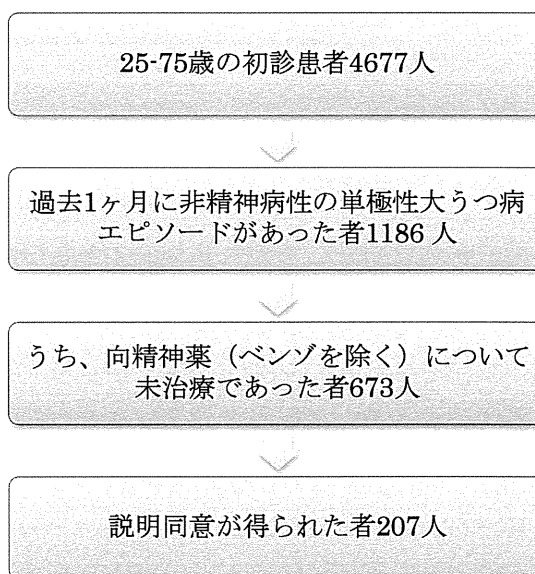
CRC の雇用、確保とトレーニングは臨床試験を成功裏に導くうえで最も重要な要素の一つであり、優秀な CRC なくして臨床試験の実施は不可能である。

今後臨床試験を推進するうえでも、各地域の特性を考慮した CRC の雇用方法やトレーニングシステムのマニュアル化が重要であると考えられた。

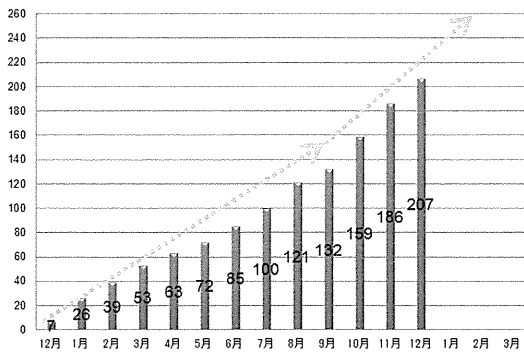
## C. 研究結果

### C1. 患者エントリー

パイロット研究開始から 2011 年 12 月までの患者の流れは

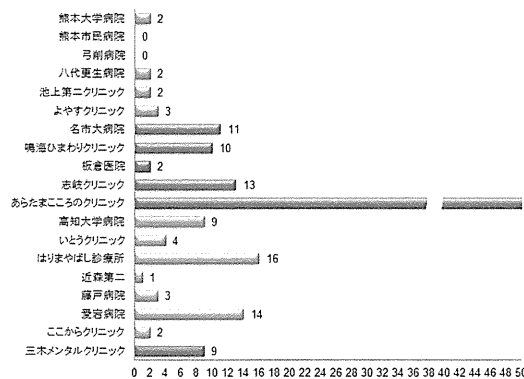


未治療の単極性大うつ病エピソード患者のうち、エントリー率は 31%に達する。そして、月別エントリー数は以下のグラフの通りである。



9月までは2施設、10月に熊本が参加してからは3施設でのエントリー数の目標が黄色矢印線の通りであるので、目標数を下回りつつも順調に増加している。

これを施設ごとに表示すると、



と、あらたまこころのクリニックからのエントリーが突出している。これらの施設の中には研究参加から期間の短い施設も含まれているので、上記のグラフは月ごとの各施設のエントリー数に比例するものではない。

7月末日までにエントリーした最初の100例の人口統計学および精神症状学的特徴は

初発年齢	37.3 (SD=14.0, 範囲: 10 to 75)
既往の大有	50人 … なし

うつ病エピソード数	32人… 1回 10人… 2回 2人… 3回 6人… 4回
現在エピソードの期間	6.0ヶ月 (SD=13.6, 中央値=2.5, 範囲: 0.5 to 120)
入院/外来	全員が初診時外来患者
ベースライン PHQ-9	18.9 (SD=3.7, 範囲: 8 to 27)
ベースライン BDI-II	33.0 (SD=8.4, 範囲: 14 to 52)

## C2. 研究プロトコル、説明同意文書、手順書の調整

パイロット研究の進展に伴い、研究プロトコル、説明同意文書、手順書の微調整・追加が必要となった。

研究プロトコル、説明同意文書については、その都度倫理委員会の審査を経て、実施に至っている（資料3と4）。

## C3. 参加医師によるプロトコル遵守の確認

最初にエントリーした100例について各ステップにおけるプロトコル遵守を検討した。12施設のうち5施設がセルトラリン50ミリ群に、7施設が100ミリ群に割付けられた。それぞれ、16人、84人がエントリーされた。このインバランスは100ミリ群に付けられた一施設のエントリー数が突出しているためである。

50ミリ群に割付けられた患者は全員脱落せずにステップIで50ミリに到達した。100

ミリ群に割付けられた 77 人の患者のうち、1 人が治療と評価への同意を両方撤回し、8 人が治療への同意のみを撤回した(理由は、1 人が著名改善、1 人が副作用、1 人が混迷による入院、1 人が勤務開始による時間の不都合、2 人が転居、1 人が不明であった)。

残り 68 人中 58 人がステップ I で 100 ミリに達した。併用禁忌治療を受けた者はいなかった。

ステップ II への割付けに進んだ最初の 77 人は、セルトラリン継続、ミルタザピン増強、ミルタザピン変薬に 26 対 24 対 27 で割付けられ、PHQ9 重症度および FIBSER 副作用重症度の 2 つの層別因子について偏位はなかった。セルトラリン継続に割付けられた最初の 22 人中 9 週までに脱落したのは 1 名のみであった。ミルタザピン増強に割付けられた最初の 19 人は全員プロトコル通りの増強を受けた。ミルタザピン変薬に割付けられた 21 人中 2 人が脱落したが残り 19 人はプロトコル通りに変薬に成功した。

#### C4. 追跡率の確保

ステップ I の終了時点の第 3 週評価を受けていなくてはならない ITT サンプル 93 人中 90 人がプライマリアウトカムの評価を受けた。追跡率は 96.8%である。

ステップ II の終了時点の第 9 週評価を受けていなくてはならない ITT サンプル 72 人中 70 人、97.2%がプライマリアウトカムの評価を受けた。

ステップ III の終了時点の第 25 週評価を受ける最初の 32 人中、29 人、90.6%において追跡評価に成功した。

#### C5. 中央評価 CRC による評価の信頼性の確認

中央評価 CRC6 名におけるプライマリアウトカム PHQ9 と FIBSER の評定者間信頼性を、評価録音の再評価によって検討した。通常評価の録音 20 回分を、全員が再度評価したところ、評定者間一致率は ANOVA ICC にして、

PHQ-9	
項目 1	0.953 (0.915 to 0.978)
項目 2	1.000 (-)
項目 3	1.000 (-)
項目 4	1.000 (-)
項目 5	0.992 (0.985 to 0.996)
項目 6	1.000 (-)
項目 7	0.984 (0.970 to 0.993)
項目 8	1.000 (-)
項目 9	1.000 (-)
総得点	0.998 (0.996 to 0.999)
FIBSER	
項目 1	1.000 (-)
項目 2	1.000 (-)
項目 3	1.000 (-)
項目 4	0.996 (0.993 to