

久留米大学病院（久留米市）	内村直尚	前田正治 石田重信 橋爪祐二 小路純央 富田克 内野俊郎 小鳥居望 安元眞吾 近間浩史 森圭一郎 小城公宏 浅海安雄 比江嶋啓至 富松健太郎 松永高政 堀川直希 伊東裕二 本田彰
聖マリア病院（久留米市）	塚本竜生	大川順司、加藤 雄輔
聖ルチア病院（久留米市）	大治太郎	櫻井斉司、山口 榮一、山田茂 人、中澤武志、 赤田隆、梶原眞 理、新田真紀 子、横山祐子、 佐保洋平
筑水会病院（八女市）	國芳雅広	大山司郎、吉田 眞美、國芳浩平
宮の陣病院（久留米市）	児玉英嗣	児玉英資
大牟田市立病院（大牟田市）	植木裕司	
公立八女病院（八女市）	花田雄樹	
小倉蒲生病院（北九州市）	井田能成	野瀬 巖
有吉佑睡眠クリニック（北九州市）	有吉 祐	
小倉記念病院（北九州市）	三木浩司	
本間病院（小郡市）	本間五郎	
廣田クリニック（久留米市）	廣田 進	
広島大学関連		
広島大学病院（広島市）	岡本泰昌	土岐 茂、高石 佳幸、志々田一 宏、福本拓治、 町野彰彦、日城 広昭、山下英 尚、森信繁、山 脇成人
森岡神経内科（広島市）	森岡壯充	尾崎京華
こころの健康クリニック可部（広島市）	倉田健一	倉田明子
やない心療内科クリニック（広島市）	柳井一郎	

まんたに心療内科クリニック（広島市）	萬谷昭夫	
山崎神経科内科医院（東広島市）	山崎正数	岩本泰行
広島市立広島市民病院精神科（広島市）	和田 健	森田幸孝、岩本崇志
東京大学関連		
東京大学医学部付属病院（東京都）	管 心	笠井清登、山末英典、垣内千尋、神出誠一郎、栃木衛
本郷東大前こころのクリニック（東京都）	丸茂浩平	藤川慎也、岩白訓周、小池進介、永井達哉、安藤俊太郎、里村嘉弘、曾根大地、桑原斉
東陽町こころのクリニック（東京都）	道願慎次郎	多田真理子、西村文親、伊敷一馬
王子こころのクリニック（東京都）	杉下和行	早川瑞希
小原クリニック（さいたま市）	木納 賢	小原基郎、若林淳一
宮原メンタルクリニック（さいたま市）	本山真	
東大宮メンタルクリニック（さいたま市）	谷口和樹	岡田直大
東邦大学関連		
東邦大学医学部精神神経医学講座（東京都）	水野雅文	根本隆洋 辻野尚久 山口大樹
東邦大学医療センター大橋病院 心の診療科（東京都）	森田桂子	中村道子 蓮舎寛子
銀座泰明クリニック（東京都）	茅野 分	村上雅昭
北海道大学関連		
北海道大学病院 精神科神経科（札幌市）	井上猛	久住一郎 中川 伸 田中輝明 賀古勇輝 橋本直樹 藤井 泰 三井信幸 清水祐輔 亀山梨絵 北市雄士
大通り西11丁目こころのクリニック（札幌市）	塚本正仁	
川村メンタルクリニック（札幌市）	川村邦彦	
木の花メンタルクリニック（札幌市）	新田活子	
札幌こころの森クリニック（札幌市）	鈴木衣穂子	
新さっぽろメンタルクリニック（札幌市）	伊東かほり	
札幌花園病院（札幌市）	松原良次	伊藤耕一 臼窪幸恵 藤江委子

		野田実希 新田信幸 野澤理絵
--	--	----------------------

22. 引用文献

1. WHO. The global burden of disease: 2004 update. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html2008.
2. Kawakami N, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Tachimori H, Iwata N, et al. Twelve-month prevalence, severity, and treatment of common mental disorders in communities in Japan: The World Mental Health Japan 2002-2004 Survey. In: Kessler RC, Ustun TB, editors. World Mental Health Survey: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders. New York: Cambridge University Press; 2008. p. 474-85.
3. Arsenaault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4:37.
4. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, Andersson G. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Nov;69(11):1675-85; quiz 839-41.
5. Ciunà A, Andretta M, Corbari L, Levi D, Mirandola M, Sorio A, et al. Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines? *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Nov;60(9):629-34.
6. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
7. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. *Can J Psychiatry*. 2001 Jun;46 Suppl 1:S5S-90S.
8. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK. Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 18;149(10):725-33.
9. NICE. Depression: the treatment and management of depression in adults (partial update of NICE clinical guideline 23). London: National Institute for Clinical Excellence; 2009.
10. 本橋伸高, editor. 気分障害の薬物治療アルゴリズム. 東京: じほう; 2003.
11. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, Deveaugh-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 18;149(10):734-50.
12. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 28;373:746-58.
13. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, 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.
14. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M, et al. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry*. 2002 Sep;63(9):826-37.
15. Corruble E, Guelfi JD. Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 May;101(5):343-8.
16. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Dec;255(6):387-400.
17. Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2006 Oct;189:309-16.
18. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C, Geddes JR. Long-term treatment of depression with antidepressants: A systematic narrative review. *Canadian Journal of Psychiatry / Revue Canadienne de Psychiatrie*. 2007;52(9):545-52.
19. Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2006 Dec;67(12):1836-55.

20. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Jan;103(1):66-72.
21. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):935-40.
22. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Sep;53(9):842-8.
23. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):826-31.
24. Licht RW, Qvitzau 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 May;161(2):143-51.
25. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*. 2002 Jan 15;51(2):183-8.
26. Whale R, Terao T, Cowen P, Freemantle N, Geddes J. Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review. *J Psychopharmacol*. 2008 Oct 2.
27. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1231-42.
28. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1243-52.
29. Papakostas GI, Charles D, Fava M. Are typical starting doses of the selective serotonin reuptake inhibitors sub-optimal? A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies in major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2007 Jul 13:1-8.
30. Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M, Claghorn JL, Mendels J, Petrie WM, et al. Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry*. 1995 Nov 1;38(9):592-602.
31. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD006117.
32. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hebert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):281-8.
33. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):653-61.
34. Fujita A, Azuma H, Kitamura T, Takahasi K, Akechi T, Furukawa TA. Adequacy of continuation and maintenance treatments for major depression in Japan. *Journal of Psychopharmacology*. 2008 Jan 21;22(2):153-6.
35. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009;339:b2880.
36. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*. 1999 Nov 10;282(18):1737-44.
37. Pinto-Meza A, Serrano-Blanco A, Penarrubia MT, Blanco E, Haro JM. Assessing depression in primary care with the PHQ-9: can it be carried out over the telephone? *J Gen Intern Med*. 2005 Aug;20(8):738-42.
38. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001 Sep;16(9):606-13.
39. Lowe B, Unutzer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. Monitoring depression treatment outcomes with the Patient Health Questionnaire-9. *Med Care*. 2004 Dec;42(12):1194-201.

40. Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K, Muramatsu Y, Yoshida M, Otsubo T, et al. The patient health questionnaire, Japanese version: validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. *Psychol Rep.* 2007 Dec;101(3 Pt 1):952-60.
41. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561-71.
42. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II: Beck Depression Inventory, Second Edition, Manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1996.
43. Hiroe T, Kojima M, Yamamoto I, Nojima S, Kinoshita Y, Hashimoto N, et al. Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Res.* 2005 Jun 30;135(3):229-35.
44. Steer RA, Brown GK, Beck AT, Sanderson WC. Mean Beck Depression Inventory-II scores by severity of major depressive episode. *Psychol Rep.* 2001 Jun;88(3 Pt 2):1075-6.
45. Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF, 3rd, Katz, II, Schulberg HC, Mulsant BH, et al. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Mar 3;291(9):1081-91.
46. Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, Duan N, Meredith L, Unutzer J, et al. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000 Jan 12;283(2):212-20.
47. Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Hoke S, Sutherland J, et al. Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 May 27;301(20):2099-110.
48. Perini S, Titov N, Andrews G. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for depression: randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009 Jun;43(6):571-8.
49. Dobscha SK, Corson K, Perrin NA, Hanson GC, Leibowitz RQ, Doak MN, et al. Collaborative care for chronic pain in primary care: a cluster randomized trial. *JAMA.* 2009 Mar 25;301(12):1242-52.
50. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine.* 2008;358:252-60.
51. Furukawa TA, Watanabe N, Omori IM, Montori VM, Guyatt GH. Association between unreported outcomes and effect size estimates in Cochrane meta-analyses. *JAMA.* 2007 Feb 7;297(5):468-70.
52. Furukawa TA. From effect size into number needed to treat. *Lancet.* 1999 May 15;353(9165):1680.
53. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA.* 2005 Nov 2;294(17):2203-9.

	施設事務	医師	サイト CRC	中央 CRC	注
毎日	すべての初診時 25-75 歳の初診患者について、「初診患者スクリーニング名簿」に事務担当で記入することになっているところ（例えば、初診日、カルテ番号、名前）があれば、記入しておいてください				
		クリニックによっては医師の方で初診日、カルテ番号、名前を「初診患者スクリーニング名簿」に記入してください			
		①単極性の非精神病性の大きい病エピソードで、③初診に先立つ1ヶ月間未治療と思われた人はすべて「初診患者スクリーニング名簿」に○をつけてください			
		PRIME-MD を問診で実施して DSM-IV 診断を確認してください			
		臨床判断として、ジェイゾロフト 25mg で治療を開始するのが適切であると判断されたら、ジェイゾロフト(25 mg) 1 錠/夕食後または寝前で開始してください。ジェイゾロフト 25mg を少なくとも 3 日飲んだ上で次または次の次の CRC 来院日に来院できるように処方する。従って、処方日数は 3~16 日になる。 <u>第 0 週から予め「現在当院では抗うつ剤をどのような量と組み合わせで増やしてゆくともっとも効果が早く出てもっとも副作用が少ないかを調査しているのですが、〇〇さんがこのお薬で大きな副作用がないようでしたら次回もう少し詳しく説明させていただきますね」と予告しておくが良い</u> 処方の際して「ジェイゾロフトの飲み方説明用紙」を援用してください			
		BDI2 記入を指示してください			
		BDI2 を施行してください（たとえば、診察中に記入してもらっても良いですし、診察終了後に記入してもらっても大丈夫です。BDI2 は保険診療できます）			
		BDI2 を受け取った事務またはナースの方は、記入漏れがないかをチェックしてください			
	「初診患者スクリーニング名簿」の残りの情報（初診日、カルテ番号など）を追加してください	候補の患者については、CRC がいる予定の次回来院予定日を「初診患者スクリーニング名簿」に記入しておいてください			

	施設事務	医師	サイト CRC	中央 CRC	注
サイト CRC 訪問日			SUN©D で来院した旨を関係各所(事務担当・コメディカルスタッフ等)に伝える		
			フォローの患者が来院予定の日には予め受付の方に、「本日は〇〇さんが第3週で来院される予定です。来院されたら教えてください。」と口頭で伝えると同時にメモを渡す。 →ただ、受付の方も忙しいので、抜かる可能性も…。時々自ら待合いを覗いて来院されていないかを確認する。可能な限り第1週時に患者の顔を覚えておくが良い		
			必要に応じて、エントリー中の患者の処方内容を EDC に入力する。第1週は必ず当日に入力をしないとイケないが、それ以外では診察日当日にカルテを借りるのは難しい場合もあるので、治療データの inputs は、診察日から1週間以内とする		
			スケジュール管理として、 1)各クリニックに、SUN©D 用の小さなカレンダーを置き、そこに訪問する CRC が直接書き込む 2)万が一変更があれば、その CRC が責任を持ってそのクリニックの事務に連絡して書き換えてもらう 3)上記カレンダーのどこかに「初診の翌日を1日として、3-16日以内にエントリーしてください」と書いておく		

第0週と第1週の	「初診患者スクリーニング名簿」で医師のチェック欄に○がついている場合は、「選択基準確認用紙」を起こす				
		初診終了後次回来院時までには主治医は「選択基準確認用紙」の第1週用のページにて、主治医があらかじめ確認すべき選択基準および除外基準をチェックしておくこと次がスムーズ			
			来院予定の患者について、「選択基準確認用紙」第1週の項目のうち、カルテから分かることを記載しておく		

	施設事務	医師	サイト CRC	中央 CRC	注
第1週	CRC 来院日に該当者のカルテと「選択基準確認用紙」をそろえておく				
	BDI2 を施行してください。待合室で記入してもらって結果は医師に渡してください、と指示するのがたぶん一番便利だろうが、クリニックごとに調整してください。BDI2 は保険診療できます)				
	BDI2 を受け取ったら、記入漏れがないかをチェックしてください				
		患者が 25 mg のセルトラリンに不耐容ではないことを確認した上で、口頭で説明し、同意を得た上で、別室で待機する CRC に紹介する。「先週も少しお話をさせていただきましたが、私たちはどのお薬をどのように使っていくと一番早くかつ一番副作用なしに治療が出来るかの調査研究をしております。もしお構いがなければ、もう少し説明させていただいてもよろしいでしょうか」	「選択基準確認用紙」を主治医より受け取り、患者を部屋に入れる。 →自己紹介をし、説明に 30 分程時間を頂くことを患者に伝え、了承を得る。		
			サイト CRC(または事務の方)は DVD を見せていただくといいでしょう		
			向こう6ヶ月以内の転居および転院予定の有無について確認をする。		
			向こう6ヶ月以内に転居および転院予定のない場合、サイト CRC(または中央 CRC または医師)による説明では、説明同意文書を用いて、本研究の目的と手続きについて開示・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・不参加は治療上の不利益につながらないことを説明する		
			同意を取得する。 →患者に署名を頂いたのち、CRC 署名。後ほど主治医に署名を頂く (患者さんの署名に際して記入する部分が多くて患者さんの負担になっているような場合、お名前は自署が必要だが、それ以外の住所などはサイト CRC の代筆でも可)		
			患者連絡票に記入して頂く。その際、「選択基準確認用紙」の第1週の項目について、カルテから得られなかった情報を聞き取り、完成させる。		

	施設事務	医師	サイト CRC	中央 CRC	注
			患者に、これから電話評価／電話面接をする旨をお伝えし、研究用携帯で中央センターに連絡をし、クリニック名と、患者の姓と、患者連絡票に記入頂いた携帯電話番号のみを中央事務 CRC に教える。「症例番号は後ほどお知らせします」とサイト CRC さんの方から言っていたいただけますか		
第1週			中央 CRC からの電話を待つ間、PHQ9 と FIBSER のラミネート版を患者に渡して軽く説明をして、サイト CRC は退室する	サイト CRC からの連絡後すぐさま(遅くとも5分以内に)中央電話評価 CRC は患者の携帯に電話をして「もしもし、〇〇様の携帯でよろしかったでしょうか。SUN@D の△△です」と自己紹介し、PHQ9(抑うつ重症度測定)、FIBSER(副作用総合評価)を施行する。結果を事務 CRC に手渡す	
			電話評価中に同意書をコピーし、別の新しい説明書にそれをはさんでおく。ただし、この時までに主治医の署名が得られない場合は、次週にお渡しするようにする		
			電話評価終了後、第1週の電話評価は、PHQ9 と FIBSER の2件だけなので、QUO カード 2,000 円分を進呈し、受領書に署名を頂く →受領書は個人情報保護のため、各サイトで RCT ファイルに入れて保管する		
		主治医は、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 50 mg/日、分1(通常夕食後または就寝前)を1週間分投与し、第2週来院時に 100 mg/日、分1または2に増量する予定とする ②50mg 群ならば、本日は 50 mg/日、分1を1週間分投与し、あと2週間続ける予定とする に従って、処方する			
		医師は「選択基準確認用紙」を記入し終える	上記の同意書コピーをはさんだ新しい説明書と EDC からワープロ出力した「患者様電話アンケート予定表」を患者にお渡しし、会計を済ませてお帰りいただくように促す 同意書原本は RCT ファイルに保管する		

	施設事務	医師	サイト CRC	中央 CRC	注
			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、サイト CRC（または事務または医師）によって EDC に入力されてデータセンターに送られる 必須項目を EDC に入力すると、登録番号が発行されるので、サイト CRC（または事務または医師）はまずそれを中央事務 CRC に研究用携帯で連絡する		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。判断に迷ったら、中央 CRC または古川に相談する。この段階で除外された患者についても、初回アンケートの謝品 QUO カード 2000 円分（結局 PHQ と FIBSER を施行しているのを）を呈する
第 1 週			また、それを「初診患者スクリーニング名簿」に記載し、研究期間終了時まで管理する。試験事務局、中央センター、地域センターは、各施設で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、エントリー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。このスケジュール表は RCT ファイルの第 1 ページになる		
			必須項目以外の入力がまだならば、ここで EDC 入力を完了する	事務 CRC は患者 ID と携帯番号の下 4 桁で画面を呼び出して、PHQ9 と FIBSER と中央 CRC による治療推測の結果を EDC に入力する。 EDC のリスト表示で「入力済み」になっていることを確認してから、電話のメモ、PHQ9 と FIBSER の用紙は患者氏名と電話番号の部分を取り取ってシュレッダーにかけ、その他の部分は事務局内の施錠できるキャビネットにて保管する	
第 2 週	主治医による診察の前に、別室で患者に BDI2 を施行してもらうよう受付で配慮する。（または、待合室で下敷きを使って BDI2 に記入してもらうよう受付で配慮する。または、主治医が診察中に BDI2 を施行する）。BDI2 は保険診療の範囲内なので、謝品はない				
	BDI2 を受け取ったら、記入漏れがないかをチェックしてください				

施設事務	医師	サイト CRC	中央 CRC	注
	主治医は、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 100 mg/日、分 1(通常夕食後または就寝前)を 1 週間分投与する ②50mg 群ならば、本日は 50 mg/日、分 1 を 1 週間分投与する に従って、処方する。副作用が耐えられる程度であれば目標の mg 数まで増量するのが原則である。症状が軽減した場合、軽減しつつある場合でも、「十分量のお薬を使うと長い目で見て再発が減ることが期待されますので、副作用がない限りは増やしましょう。もちろん、副作用が出たら次回減らします」というように教示して、プロトコル通りの治療を行う			

第 3 週	主治医による診察の前に、別室で患者に BDI2 を施行してもらおうよう受付で配慮する。			
	そして別室で待機する CRC のところに案内する			
	BDI2 を受け取ったら、記入漏れがないかをチェックしてください		研究用携帯で中央センターに連絡し、 <u>クリニック名と症例番号、患者の姓、携帯電話番号のみ</u> を中央事務 CRC に教える。中央事務 CRC が患者の姓と電話番号を復唱するので、それを確認し、症例番号はサイト CRC のほうから復唱する	
			中央 CRC からの電話を待つ間、PHQ9 と FIBSER のラミネート版を患者に渡す	中央事務 CRC は電話評価 CRC にクリニック名を伝えずに患者の名字と携帯番号のみを伝える。中央評価者がすぐさま(遅くとも 5 分以内に)患者の携帯に電話をしてブラインド評価(PHQ9 および FIBSER 副作用評価)をする。ここで希死念慮が強く認められた場合は、中央評価者は「自殺性対処マニュアル」に従って対応する
			中央評価者のブラインド性を確認するため、中央評価者は評価後に患者が割り付けられた治療について自分の推測を記録する	

	施設事務	医師	サイトCRC	中央CRC	注
			割り付け結果の TEL を待っている間に QUO カードをお渡しする。第 3 週の電話評価は、PHQ9 と FIBSER の 2 件なので、サイト CRC は QUO カード 2000 円分を進呈する。受領証に署名をいただく。受領証は個人情報保護のため中央に収集せず、各サイトで RCT ファイルに保管する	中央事務 CRC は上記データを 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 点以上ならばコンピュータアルゴリズムにより「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」「いましばらく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ので、中央事務 CRC はこの情報を、電話評価終了後 10 分以内にサイト CRC に電話で連絡をし、また FAX でクリニックに送付する。(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)。	
			患者には待合いで診察の順番をお待ち頂くよう促す。		
			割り付け結果の連絡を受けたら、診察開始前に割り付け結果を医師に伝える。また FAX された割付をカルテに貼付する	事務 CRC は患者 ID と携帯番号の下 4 桁で画面を呼び出して、PHQ9 と FIBSER と中央 CRC による治療推測の結果を EDC に入力する。 EDC のリスト表示で「入力済み」になっていることを確認してから、電話のメモ、PHQ9 と FIBSER の用紙は患者氏名と電話番号の部分を取り取ってシュレッダーにかけ、その他の部分は事務局内の施錠できるキャビネットにて保管する	
		医師は割付に従って投薬する。レメロン・リフレックスを登用する群になった場合は「レメロン・リフレックスの飲み方説明用紙」を援用していただくと良いでしょう			
			サイト CRC は治療データをカルテから 1 週間以内に EDC に入力する		
第 3 週に患者が来院しない場合	(来院がないことに事務が気付けば、サイト CRC に連絡する)		サイト CRC (または事務または主治医) は、本人に電話をして電話評価への協力をお願いする。その時「前回と同じように QUO カードを送らせていただきます」と説明する	(患者が来院せず脱落していることに中央 CRC が気づく場合もあるだろう。その場合は、中央 CRC はサイト CRC に連絡する)	
			患者が同意すれば、患者連絡票から教えていただいた携帯番号を中央センターに連絡し、患者の姓と携帯電話番号(と連絡希望時間と連絡の際に名乗る名前)を中央 CRC に教える。		

	施設事務	医師	サイトCRC	中央CRC	注
				<p>中央事務CRCは中央評価CRCに、クリニック名を伝えずに患者の氏名と携帯番号のみを伝える。</p> <p>中央評価者が患者の携帯に電話をしてブラインド評価（PHQ9 および FIBSER 副作用評価）をする。ここで希死念慮が強く認められた場合は、中央事務CRCは「自殺性対処マニュアル」に従って対応する。少なくとも最初のうちは、古川がいる時間帯に電話するようにするのが良いでしょう。</p> <p>中央CRCは電話番号と名前のメモとPHQ9とFIBSERはシュレッター処理し、中央センターで保持しない。</p>	
		<p>クリニックの医師または看護師は、サイトCRCの情報を元に、臨床的に必要かつ可能な範囲で患者に連絡を取って通院を促す（普段からそういうことをやっているクリニックではそのようにしていただいたらよいし、やっていないクリニックでは普段通りの対応でよい）</p>			
			<p>来院されない患者でも電話評価にご協力をいただいた場合には、QUOカード2000円分をお送りする。QUOカードを送付する際に、受領書と返信用封筒（地域センターの大学宛て）も同封し、それを用いて郵送またはFAXにて返送していただく。この返送がない場合は返送がなかったことを明記する</p>		
				<p>中央事務CRCは患者がドロップアウトしたことにフラッグを立てて、漏れないようにする</p>	
<p>(第4週)、 第5週、 第6週)、 第7週、 (第8週)</p>	<p>来院のたびに、主治医による診察の前に、別室で患者にBDI2を施行してもらう（または、待合室で下敷きを使ってBDI2に記入してもらうよう受付で配慮する。または、主治医が診察中にBDI2を施行する）</p>				
	<p>BDI2を受け取ったら、記入漏れがないかをチェックしてください</p>				

	施設事務	医師	サイト CRC	中央 CRC	注
		<p>主治医は原則、各患者に割り付けられた処方方針に従って処方を調整してゆく。</p> <p>① セルトラリン継続群は、併用するベンゾを調整する程度にとどめて、抗うつ剤はなるべく第3週までの投与方針で継続する。すなわち、50 mg 群は 50 mg のままで続けそれ以上は増量しない。一方、100 mg 群で第3週で 100 mg に達していない患者は、第4週以降に 100 mg まで増量することも可。</p> <p>② ミルタザピン増強群は、セルトラリンを第3週の投与のままとして、ミルタザピン 15-45 mg/日、就寝前1回投与の範囲内で調整する。この場合の、セルトラリン量は①にならう。すなわち、50 mg 群は 50 mg のままで続けそれ以上は増量しない。一方、100 mg 群で第3週で 100 mg に達していない患者は、第4週以降に 100 mg まで増量することも可。</p> <p>③ ミルタザピン変薬群は、ミルタザピンを1錠追加したらセルトラリンを1~2錠減量するという置換法で、2週間以内にミルタザピン単剤に変更する</p>			
		いずれの場合も、主治医が必要と判断すればプロトコル治療から逸脱することは可能。その場合、次の抗うつ剤をどうするかなどはすべて主治医の裁量にゆだねられる。	CRC はビジットのたびに（従って、基本的には2週ごと）治療内容および BDI2 得点を EDC 入力して行く		

第9週	主治医による診察の前に、別室で患者に BDI2 を施行してもらうよう受付で配慮する。				
	そして別室で待機する CRC のところに案内する				
			研究用携帯で中央センターに連絡し、 <u>クリニック名と症例番号、患者の姓、携帯電話番号のみ</u> を中央事務 CRC に教える。中央事務 CRC が患者の姓と電話番号を復唱するので、それを確認し、症例番号はサイト CRC のほうから復唱する		

	施設事務	医師	サイト CRC	中央 CRC	注
			中央 CRC からの電話を待つ間、PHQ9 と FIBSER のラミネート版を患者に渡す	中央 CRC は中央評価者(実はもう一人の、従って担当ではない CRC)に、クリニック名を伝えずに患者の氏名と携帯番号のみを伝える。中央評価者がサイト CRC からの連絡後連絡後すぐさま(遅くとも 5 分以内に)患者の携帯に電話をしてブラインド評価 (PHQ9 および FIBSER 副作用評価)をする。ここで希死念慮が強く認められた場合は、中央評価者は「自殺性対処マニュアル」に従って対応する	
				中央評価者のブラインド性を確認するため、中央評価者は評価後に患者が割り付けられた治療について自分の推測を記録する	
				中央 CRC は上記データを EDC に入力する	
			第 9 週の電話評価は、PHQ9 と FIBSER の 2 件なので、サイト CRC は QUO カード 2000 円分を進呈する。受領証に署名をいただく。受領証は個人情報保護のため中央に収集せず、各サイトで RCT ファイルに保管する	EDC のリスト表示で「入力済み」になっていることを確認してから、名前と電話のメモ、PHQ9 と FIBSER はシュレッターにかける	
			患者には待合いで診察の順番をお待ち頂くよう促す		
			サイト CRC は主治医に C-CASA 報告用紙へのチェック付けをお願いする		
		医師は第 9 週以降は裁量で治療を継続する	サイト CRC は治療データをカルテから 1 週間以内に EDC に入力する		
第 9 週に患者が来院しない場合	来院がないことに事務が気付けば、サイト CRC に連絡する		サイト CRC (または事務または主治医) は、本人に電話をして来院を求める。来院できない場合は、電話評価への協力をお願いする。その時「前回と同じように QUO カードを送らせていただきます」と説明する	患者が来院せず脱落していることに中央 CRC が気づく場合もあるだろう。その場合は、中央 CRC はサイト CRC に連絡する	
			患者が同意すれば、患者連絡票から教えていただいた携帯番号を中央センターに連絡し、患者の姓と携帯電話番号(と連絡希望時間と連絡の際に名乗る名前)を中央 CRC に教える。		

	施設事務	医師	サイト CRC	中央 CRC	注
第9週に患者が来院しない場合				中央 CRC は中央評価者(実はもう一人の、従って担当ではない CRC)に、クリニック名を伝えずに患者の氏名と携帯番号のみを伝える。中央評価者が患者の携帯に電話をしてブラインド評価 (PHQ9 および FIBSER 副作用評価) をする。ここで希死念慮が強く認められた場合は、中央評価者は「自殺性対処マニュアル」に従って対応する。中央 CRC は電話番号と名前のメモと PHQ9 と FIBSER はシュレッダー処理し、中央センターで保持しない。	
		クリニックの医師または看護師は、サイト CRC の情報を元に、臨床的に必要かつ可能な範囲で患者に連絡を取って通院を促す (普段からそういうことをやっているクリニックではそのようにしていただいたらよいし、やっていないクリニックでは普段通りの対応でよい)			
			来院されない患者でも電話評価にご協力をいただいた場合には、QUO カード 2000 円分をお送りする。QUO カードを送付する際に、受領書と返信用封筒 (地域センターの大学宛て) も同封し、それを用いて郵送または FAX にて返送していただく。この返送がない場合は返送がなかったことを明記する		
			サイト CRC は主治医に C-CASA 報告用紙へのチェック付けをお願いする。患者の来院がない場合でも、主治医が把握している限りで、記入してもらう		
第9～24週	来院のたびに、主治医による診察の前に、別室で患者に BDI2 を施行してもらう (または、待合室で下敷きを使って BDI2 に記入してもらうよう受付で配慮する。または、主治医が診察中に BDI2 を施行する) のは、継続してください				
	BDI2 を受け取ったら、記入漏れがないかをチェックしてください				
		医師は第9週以降は裁量で治療を継続する	サイト CRC は治療データをカルテから EDC に入力する		
第25	主治医による診察の前に、別室で患者に BDI2 を施行してもらうよう受付で配慮する。				
	そして別室で待機する CRC のところに案内する				

	施設事務	医師	サイトCRC	中央CRC	注
週	BDI2を受け取ったら、記入漏れがないかをチェックしてください				
			研究用携帯で中央センターに連絡し、 <u>クリニック名と症例番号、患者の姓、携帯電話番号のみ</u> を中央事務CRCに教える。中央事務CRCが患者の姓と電話番号を復唱するので、それを確認し、症例番号はサイトCRCのほうから復唱する		
			中央CRCからの電話を待つ間、PHQ9とFIBSERのラミネート版を患者に渡す	中央事務CRCは中央評価者に、クリニック名を伝えずに患者の氏名と携帯番号のみを伝える。中央評価者が患者の携帯に電話をしてブラインド評価(第25週経過質問票およびPHQ9およびFIBSER副作用評価)をする。ここで希死念慮が強く認められた場合は、中央評価者は「自殺性対処マニュアル」に従って対応する	
				中央評価者のブラインド性を確認するため、中央評価者は評価後に患者が割り付けられた治療について自分の推測を記録する	
				中央CRCは上記データをEDCに入力する	
			第25週の電話評価は、PHQ9とFIBSERと寛解の有無と再発の有無の4件なので、サイトCRCはQUOカード4000円分を進呈する。受領証を受け取る。受領証は個人情報保護のため中央に収集せず、各サイトでRCTファイルに保管する	EDCのリスト表示で <input type="checkbox"/> 入力済みになっていることを確認してから、名前と電話のメモ、PHQ9とFIBSERはシュレッダーにかける	
			患者には待合いで診察の順番をお待ち頂くよう促す		
			サイトCRCは主治医にC-CASA報告用紙へのチェック付けをお願いする		
			サイトCRCは治療データをカルテから1週間以内にEDCに入力する		
第25週に患者が来院しない場合	来院がないことに事務が気付けば、サイトCRCに連絡する		サイトCRC(または事務または主治医)は、本人に電話をして来院を求める。来院できない場合は、電話評価への協力をお願いする。その時「前回と同じようにQUOカードを送らせていただきます。今回は少しだけ項目が多いので4000円分になります」と説明する	患者が来院せず脱落していることに中央CRCが気づく場合もあるだろう。その場合は、中央CRCはサイトCRCに連絡する	
			患者が同意すれば、患者連絡票から教えていただいた携帯番号を中央センターに連絡し、患者の姓と携帯電話番号(と連絡希望時間と連絡の際に名乗る名前)を中央CRCに教える。		

	施設事務	医師	サイト CRC	中央 CRC	注
第 25 週に 患者 が来 院し ない 場合				中央 CRC は中央評価者(実はもう一人の、従って担当ではない CRC)に、クリニック名を伝えずに患者の氏名と携帯番号のみを伝える。中央評価者が患者の携帯に電話をしてブラインド評価 (PHQ9 および FIBSER 副作用評価) をする。ここで希死念慮が強く認められた場合は、中央評価者は「自殺性対処マニュアル」に従って対応する。中央 CRC は電話番号と名前のメモと PHQ9 と FIBSER はシュレッダー処理し、中央センターで保持しない。	
		クリニックの医師または看護師は、サイト CRC の情報を元に、臨床的に必要かつ可能な範囲で患者に連絡を取って通院を促す(普段からそういうことをやっているクリニックではそのようにしていただいたらよいし、やっていないクリニックでは普段通りの対応でよい)			
			来院されない患者でも電話評価にご協力をいただいた場合には、QUO カード 4000 円分をお送りする。QUO カードを送付する際に、受領書と返信用封筒(地域センターの大学宛て)も同封し、それを用いて郵送または FAX にて返送していただく。この返送がない場合は返送がなかったことを明記する		
			サイト CRC は主治医に C-CASA 報告用紙へのチェック付けをお願いする。患者の来院がない場合でも、主治医が把握している限りで、記入してもらう		
すべ での 期間 を通 じて			サイト CRC は頻繁に主治医の処方内容を原則 1 週間以内に EDC 入力する	中央 CRC は EDC 入力された処方内容をチェックし、最終的に主治医の裁量とは言いながら、プロトコル治療に近づけていただいているかを緊密にフィードバックする必要がある。漸増方、漸減中止法などが特にばらつきやすいので注意が必要だろう。フィードバックは古川からする	

「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
もっとも速くかつもっとも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