

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ペアのコメント	ペア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ペア判定2のみ)	Statementの修正	備考
1	36	外来通院で治療を行うときは、特に自殺念慮が強い患者に向精神薬を処方する場合は、過量服薬の危険性(TCAの過量服薬による致死性不整脈など)について十分に注意する	Hawton_2010 PMID: 20435959	観察研究	TCA, SSRI, SNRI, NASSAの個別の薬剤について過量服薬の毒性を示し、TCAは他の抗うつ薬と比較して毒性が高いことが示されている。ただし、致死性不整脈についての記載はない。	致死性不整脈についての言及はないため、その点については要検討。	2	有り	(TCAの過量服薬による致死性不整脈などを)削除。	外来通院で治療を行うときは、特に自殺念慮が強い患者に向精神薬を処方する場合は、過量服薬の危険性について十分に注意する	
2	36	ECT 開始の決断が必要な状況として、自殺の危険性が切迫しているとき、栄養学的に生命危機が切迫している場合、精神病性的特徴を伴う場合（「第4章 精神病性うつ病」(p.45)を参照）や薬物治療抵抗性うつ病の場合などが考えられる	Mann 2005 PMID: 16251538	非系統的レビュー	ECTは、精神病的特徴、精神運動発達遅滞、または薬剤耐性を伴う重度の大うつ病性障害を患う患者にとって、第一選択の治療法となりえる。ECT は、自殺願望のある患者または妊娠中の患者に迅速な救済を提供する。栄養学に関する記載なし。	statementは栄養学について言及。一方、引用文献では栄養学に関する記載はない。	2	無し	「栄養学的に生命危機が切迫している場合、」を削除。	ECT 開始の決断が必要な状況として、自殺の危険性が切迫しているとき、精神病性的特徴を伴う場合（「第4章 精神病性うつ病」(p.45)を参照）や薬物治療抵抗性うつ病の場合などが考えられる	
3	37	中等症以上のうつ病における抗うつ薬の有効性を疑う立場はほとんどない	Arroll_2009 PMID: 19588448	システマティックレビュー	これまでのSRはsecondary careを対象としたものばかりであるため、本論文ではprimary careにおける抗うつ薬の有効性を検証している。	裏返せば、secondary careにおいて抗うつ薬の有効性は疑う余地がないことにつながるのかもしれないが、「中等症以上のうつ病」についての記載はないため、要検討。	2	有り	削除。	削除。	
4	37	中等症以上のうつ病における抗うつ薬の有効性を疑う立場はほとんどない	Baghai_2012 PMID: 22083391	ナラティブレビュー	RCT、MAやレビュー、各国のガイドラインを検索して抗うつ薬の有効性を述べている。	上と同様に「中等症以上のうつ病」について書かれているわけではないため、要検討。	2	有り	削除。	削除。	
5	37	新規抗うつ薬間の有効性、忍容性の違いが報告された	Cipriani_2009 PMID: 19185342	システマティックレビュー	12種類の新規抗うつ薬の有効性と忍容性について比較し、その違いを報告している。		1	無し			
6	37	有効性は同程度とする解析もある	Gartlehner_2011 PMID: 22147715	システマティックレビュー	On the basis of 234 studies, no clinically relevant differences in efficacy or effectiveness were detected for the treatment of acute, continuation, and maintenance phases of MDD. No differences in efficacy were seen in patients with accompanying symptoms or in subgroups based on age, sex, ethnicity, or comorbid conditions. Individual drugs differed in onset of action, adverse events, and some measures of health-related quality of life.と書かれている。		1	無し			
7	37	新規抗うつ薬はTCAに比べて抗コリン性有害作用、心・循環器系有害作用は軽減しており忍容性に優れているという考えが主流である	Anderson_2000 PMID: 10760555	システマティックレビュー	SSRIがTCAよりも副作用による脱落が少ないことは示されているが、「抗コリン性有害作用、心・循環器系有害作用」には言及していない。	左記のとおりであり、要検討。	2	有り	「抗コリン性有害作用、心・循環器系有害作用は軽減しており」を削除。	新規抗うつ薬はTCAに比べて忍容性に優れているという報告がある(Anderson_2000)。	
8	37	24歳以下では抗うつ薬投与による自殺関連行動増加の問題が指摘されている	Stone_2009 PMID: 19671933	観察研究	The most striking observation is the higher odds ratio and risk difference with antidepressant treatment than with placebo in those aged under 25 but lower odds ratio and risk difference in those aged 25 or older.		1	無し			
9	37	妊娠後期にSSRIを使用した妊婦から生まれた新生児では遅延性肺高血圧症のリスクが高まる可能性が議論されている	Kieler_2012 PMID: 22240235	観察研究	Exposure to SSRIs in late pregnancy was associated with an increased risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: 33 of 11014 exposed infants (absolute risk 3 per 1000 liveborn infants compared with the background incidence of 1.2 per 1000); adjusted odds ratio 2.1 (95% confidence interval 1.5 to 3.0).	この研究ではリスクが高まると書いてあり、「議論されている」というのは当てはまる。	1	有り			

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
10	37	妊娠後期にSSRIを使用した妊婦から生まれた新生児では遷延性肺高血圧症のリスクが高まる可能性が議論されている	Occhiogrosso_2012 PMID: 22420034	このレビューではリスクが高まる研究とその反対の結果の研究も引用されている。しかし「議論されている」というのは当てはまる。E11	It is difficult to study SSRI-associated PPHN because the condition is so rare. The existing clinical literature, consisting of six studies, identified a total of 50 infants with PPHN among an estimated 25,000 who were exposed to SSRIs. Two of the studies examined the same population database, the second study including additional, more recent births, and found overall relative risks of 3.44 and 3.57 (15, 43). A third study found an increased risk only if exposure occurred in the second half of pregnancy (odds ratio=6.1) (44). The other three studies found no increased risk of PPHN related to SSRI exposure. Details of these six studies and their strengths and weaknesses are summarized in Table 1.	このレビューではリスクが高まる研究とその反対の結果の研究も引用されている。しかし上の研究と合わせて考えると「議論されている」というのは当てはまる。	1	有り			
11	37	抗うつ薬の胎児の成長への影響をめぐめる議論	El Marroun_2012 PMID: 22393202	観察研究	Prenatal SSRI use was not associated with reduced body growth but was associated with reduced fetal head growth ($\beta = -0.18$ mm/ wk; 95% CI: -0.32 to -0.07 ; $P=.003$).	体の成長の低下とは関連しなかったが、胎児の頭の成長の低下と関連していたと言う研究であり、「議論されている」というのは当てはまる。	1	有り			
12	37	抗うつ薬の胎児の成長への影響をめぐめる議論	Nordeng_2012 PMID: 22367660	観察研究	Exposure to antidepressants during pregnancy was not associated with increased risk of preterm birth (adjusted OR, 1.21; 95% CI, 0.87-1.69) or low birth weight (adjusted OR, 0.62; 95% CI, 0.33-1.16).	この研究では低出生体重児とは関連しないという結果だが、上の研究と合わせて考えると、「議論されている」というのは当てはまる。	1	有り			
13	37	早産	Roca_2011 PMID: 21890210	観察研究	Rates for preterm birth were higher in the exposed group (OR=3.44, 95% CI=1.30-9.11).		1	無し			
14	37	新生児痙攣	Hayes_2012 PMID: 22727349	観察研究	Third-trimester selective serotonin reuptake inhibitor use was associated with infant convulsions; adjusted odds ratios were 1.4 (95% CI, 0.7-2.8); 2.8 (95% CI, 1.9-5.5); and 4.9 (95% CI, 2.6-9.5) for filling 1, 2, and ≥ 3 prescriptions, respectively.		1	無し			
15	37	母体の産後出血	Palmsten_2013 PMID: 23965506	観察研究	Exposure to serotonin and non-serotonin reuptake inhibitors, including selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and tricyclics, close to the time of delivery was associated with a 1.4 to 1.9-fold increased risk for postpartum hemorrhage.		1	無し			
16	37	児の自閉スペクトラム症発症のリスク増加	Croen_2011 PMID: 21727247	観察研究	In adjusted logistic regression models, we found a 2-fold increased risk of ASD associated with treatment with selective serotonin reuptake inhibitors by the mother during the year before delivery (adjusted odds ratio, 2.2 [95% confidence interval, 1.2- 4.3]), with the strongest effect associated with treatment during the first trimester (adjusted odds ratio, 3.8 [95% confidence interval, 1.8-7.8]).		1	無し			
17	37	児の自閉スペクトラム症発症のリスク増加	Rai_2013 PMID: 23604083	観察研究	A history of maternal (adjusted odds ratio 1.49, 95% confidence interval 1.08 to 2.08) but not paternal depression was associated with an increased risk of autism spectrum disorders in offspring. In the subsample with available data on drugs, this association was confined to women reporting antidepressant use during pregnancy (3.34, 1.50 to 7.47, $P=0.003$), irrespective of whether selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or non-selective monoamine reuptake inhibitors were reported.		1	無し			
18	37	妊娠中のSSRI服用と死産、新生児・0歳児死亡には有意な関連がないとする2つの大規模な試験がある	Jimenez Solem_2013 PMID: 23361562	観察研究	A total of 12,425 offspring were exposed to an SSRI during pregnancy. Stillbirth was not associated with first-trimester SSRI use (adjusted odds ratio=0.77, 95% CI=0.43-1.36), first- and second-trimester use (odds ratio=0.84, 95% CI=0.40-1.77), or first-, second-, and third-trimester use (odds ratio=1.06, 95% CI=0.71-1.58). Neonatal mortality was not associated with SSRI first-trimester use (odds ratio=0.56, 95% CI=0.25-1.24), first- and second-trimester use (odds ratio=0.90, 95% CI=0.37-2.17), or first-, second-, and third-trimester use (odds ratio=1.27, 95% CI=0.82-1.99).		1	無し			

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
19	37	妊娠中の SSRI 服用と死産、新生児・0 歳児死亡には有意な関連がないとする2つの大規模な試験がある	Stephansson_2013 PMID: 23280224	観察研究	Women exposed to an SSRI presented with higher rates of stillbirth (4.62 vs 3.69 per 1000, P=.01) and postneonatal death (1.38 vs 0.96 per 1000, P=.03) than those who did not. The rate of neonatal death was similar between groups (2.54 vs 2.21 per 1000, P = .24). Yet in multivariable models, SSRI use was not associated with stillbirth (adjusted odds ratio [OR], 1.17; 95% CI, 0.96-1.41; P = .12), neonatal death (adjusted OR, 1.23; 95% CI, 0.96-1.57; P = .11), or postneonatal death (adjusted OR, 1.34; 95% CI, 0.97-1.86; P = .08).		1	無し			
20	37	生後1年間の体格に差はなく、SSRIへの暴露は発育不全に関連しないという報告もある	Wisner_2013 PMID: 23511234	観察研究	Both adjusted and unadjusted analyses revealed neither antenatal major depression nor SSRI exposure was significantly associated with infant weight, length, or head circumference relative to nonexposure to either. In addition, the in- teraction of group and prepregnancy body mass index was also evaluated, and no significant synergistic effect was identified. Similarly, no differential effect of group over time was observed for weight, length, or head circumference.		1	無し			
21	37	SSRI への曝露は児の自閉スペクトラム症の有意なリスク上昇には関連しなかったとする大規模な研究もある	Hviid 2013 PMID: 24350950	観察研究	As compared with no use of SSRIs both before and during pregnancy, use during pregnancy was not associated with a significantly increased risk of autism spectrum disorders (fully adjusted rate ratio, 1.20; 95% confidence interval [CI], 0.90 to 1.61).		1	無し			
22	37	妊娠第 1 期の抗うつ薬使用と、出生時の心奇形リスク上昇に、有意な関連は見られなかった、とする研究もある	Huybrechts 2014 PMID: 24941178	観察研究	We found no significant association between the use of paroxetine and right ventricular outflow tract obstruction (relative risk, 1.07; 95% CI, 0.59 to 1.93) or between the use of sertraline and ventricular septal defects (relative risk, 1.04; 95% CI, 0.76 to 1.41).		1	無し			
23	37	65～100 歳の 60,000 以上の症例を検討した研究では、SSRI などを処方された高齢者では低用量の TCA を処方された場合に比べて、死亡、脳卒中、転倒、骨折などのリスクが高かった。	Coupland 2011 PMID: 21810886	観察研究	三環系抗うつ薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬や他の抗うつ薬よりも低用量で処方されていた。選択的セロトニン再取り込み阻害薬は、三環系抗うつ薬と直接比較し、全死因死亡率（調整後ハザード比 1.32、95%信頼区間 1.26～1.39）、脳卒中/一過性脳虚血発作（1.15、1.05～1.26）、転倒(1.27、1.20～1.35)、骨折(1.26、1.15～1.37)、てんかん/発作(1.80、1.32～2.43)、低ナトリウム血症(1.44、1.19～1.7)が多かった。他の抗うつ薬のグループは、全死因死亡率（調整後ハザード比 1.43、1.33～1.54）、自殺未遂/自傷行為（3.04、2.21～4.17）、脳卒中/一過性脳虚血発作（1.35、1.18）について、三環系抗うつ薬と比較して有意に高い率を示した。1.54～1.54）、骨折（1.31、1.15～1.50）、てんかん/発作（2.20、1.46～3.30）。転倒（1.07、0.97～1.17）や低ナトリウム血症（1.21、0.90～1.64）については有意差は見られなかった。	「SSRIなどを処方された高齢者では低用量の TCA を処方された場合に比べて、死亡、脳卒中、転倒、骨折などのリスクが高かった。」というStatementだが、引用文献では「SSRIを処方された高齢者では低用量の TCA を処方された場合に比べて、死亡、脳卒中、転倒、骨折などのリスクが高かった」が、「SSRI以外の抗うつ薬のグループでは、低用量の TCA を処方された場合に比べて、死亡、脳卒中などのリスクは高かったが、骨折、転倒などについては有意差は見られなかった。」また、低用量のTCAが対象もしくは要因だった訳ではなく、TCA服用者ではDefined daily doseが少なかったが、Defined daily doseが多い者もいた（Table 2）。	2	有り	SSRIの記載のみ引用し、また「低用量のTCA」の記載から「低用量」を削除する。	65～100 歳の 60,000 以上の症例を検討した研究では、SSRI を処方された高齢者では TCA を処方された場合に比べて、死亡、脳卒中、転倒、骨折などのリスクが高かった。	
24	37	さらに認知症の抑うつに対するセルトラリンまたはミルタザピンの効果を検証した大規模 RCT（HTA-SADD 試験）では、有用性がプラセボに対して差がなかった一方で、有害作用は有意に増加した。	Banerjee 2011 PMID: 21764118	RCT	Decreases in depression scores at 13 weeks did not differ between 111 controls and 107 participants allocated to receive sertraline (mean difference 1.17, 95% CI -0.23 to 2.58; p=0.10) or mirtazapine (0.01, -1.37 to 1.38; p=0.99), or between participants in the mirtazapine and sertraline groups (1.16, -0.25 to 2.57; p=0.11); these findings persisted to 39 weeks. Fewer controls had adverse reactions (29 of 111 [26%]) than did participants in the sertraline group (46 of 107, 43%; p=0.010) or mirtazapine group (44 of 108, 41%; p=0.031), and fewer serious adverse events rated as severe (p=0.003).		1	有り			

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
25	37	認知症の抑うつに抗うつ薬を使用するベネフィットについては支持するデータもある	Bergh 2012 PMID: 22408266	RCT	認知症および精神神経症状のある患者の抗うつ薬治療を中止すると、治療を継続した患者に比べてうつ症状が増加する(difference -2.89 (95% confidence interval -4.76 to -1.02); P=0.003)	Statementでは抗うつ薬使用のベネフィットについて書かれており、引用文献では抗うつ薬を中止するとうつ症状が悪化することが記載されている。(大きな問題ではないとは思いますが。)	2	有り	「抗うつ薬を使用」を「抗うつ薬を継続使用」に修正。	認知症の抑うつに抗うつ薬を継続使用するベネフィットについては支持するデータもある	
26	37	特に TCA の過量内服は SSRI に比べ自殺既遂にいたる確率が高いので、自殺念慮のある症例に TCA を外来処方する場合は特に注意する必要がある	Hawton 2010 PMID: 20435959	観察研究	Case fatality rate ratios showed greater toxicity for TCAs (13.8, 95% CI 13.0-14.7) than the SNRI venlafaxine (2.5, 95% CI 2.0-3.1) and the NaSSA mirtazapine (1.9, 95% CI 1.1-2.9), both of which had greater toxicity than the SSRIs (0.5, 95% CI 0.4-0.7).		1	無し			
27	38	"TCA は入院患者のような特定の症例には特に有効であるかもしれない"と断り書きを入れている。	APAガイドライン 2010	その他 (ガイドラインにおけるMAの引用)	いくつかの研究の結果は、TCA が大うつ病性障害のより重篤な症状を持つ患者 (1056 ~ 1060) やメランコリアの患者 (562, 1061 ~ 1063) に特に効果的であることを示唆しています。SSRIと比較してTCAの優れた有効性は、入院患者研究のメタアナリシスで実証されている(117)。		1	無し			
28	38	重症例では TCA が治療効果に勝るというエビデンスがいくつかある	Danish University Antidepressant Group 1990 PMID: 2140382	RCT	HAM-D18点以上の入院患者が対象。治療の2週間以降、パロキセチンに比べクロミプラミンの治療効果が著しく優れていた。	statementは重症例について言及。一方、引用文献の対象患者はHAM-D18点以上の入院患者であり、重症と言っても問題ないと思いますが、これが重症とは言えないのではないかとこの指摘なのかもしれません。	2	有り	「重症例では」を「入院例および重症例では」に修正	入院例および重症例では TCA が治療効果に勝るというエビデンスがいくつかある	
29	38	同上	Anderson 1998 PMID: 9597346	MA (SRとの記載なし)	入院中のうつ病患者において、TCA は SSRI よりも有意に有効だった (効果量 = -0.23, 95% CI -0.40 ~ -0.05, P = 0.011)	statementは重症例について言及。一方、引用文献の対象患者は入院患者。これが重症とは言いつけないという指摘なのかもしれません。	2	有り	上記の通り。		
30	38	同上	Barbui 2001 PMID: 11157426	SR	アミトリプチリンは三環系/複素環系および SSRI よりも忍容性が劣りますが(ORは0.61 (95% CI 0.48-0.76)、アミトリプチリンで治療された患者の方が、SSRよりもわずかに多く回復する (SMD 0.106(0.02-0.19))	statementは重症例について言及。一方、引用文献の対象者は重症者ではない。(同著者の3年後のMA (PMID: 15179966) では入院患者ではTCAがSSRIより優れるが、外来患者では差がなかったと記載あり、こちらを引用した方がいいのかもしれませんが)	2	有り	文献を削除。	(Barbui and Hotopf, 2001) を削除。	
31	38	一方で研究対象を (入院加療が必要な) 重症例に限定しても TCA と SSRI/SNRI は有効性の面で同等であるという RCT (Mulsant et al, 2001) やメタ解析 (Montgomery, 2001) もある。	Mulsant 2001 PMID: 11739067	RCT	There were no significant differences between the rates of response in the Intent-to-Treat analysis (nortriptyline: 57% vs. paroxetine: 55%), or the Completer analysis (nortriptyline: 78% vs. paroxetine: 84%).	statementは (入院加療が必要な) 重症例について言及。一方、引用文献ではHAM-D15点以上 (中等症以上) が対象になっており、入院患者との記載もない。	2	有り	「研究対象を (入院加療が必要な) 重症例に限定しても」を削除。	一方でTCA と SSRI/SNRI は有効性の面で同等であるという RCT (Mulsant et al, 2001) やメタ解析 (Montgomery, 2001) もある。	
32	38	同上	Montgomery 2001 PMID: 11354239	MA (SRとの記載なし)	Paroxetine had comparable antidepressant efficacy to TCAs, including clomipramine, as assessed by response rates based on a < or = 50% reduction in Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) total score (58-66%) and a HAMD total score < or = 8 (38-48%) at endpoint, and absolute improvements in HAMD total score (mean change 12.3-14.5). Absolute improvements in HAMD anxiety factor scores were similar between paroxetine and clomipramine (mean change 2.3 versus 2.4, P = 0.566), but paroxetine was statistically significantly more effective on this measure than other TCAs (mean change 2.3 versus 2.1, P = 0.028). 重症または入院患者との記載なし。	statementは (入院加療が必要な) 重症例について言及。一方、引用文献では重症または入院患者との記載なし。ただし、Discussionに他の文献引用し、「A separate analysis of severe depression in the paroxetine database revealed no significant differences between paroxetine and TCAs in the treatment of patients with a baseline HAMD total score ≥ 25 or ≥ 28 (Rouillon, 1998)」との記載あり。こちらの文献を引用した方がいいのかもしれませんが。	2	有り	上記の通り		
33	38	うつ病の重症度を意識しなければ、忍容性はもちろんであるが治療効果 (寛解率) においても SNRI が TCA に比べて同等以上であるというメタ解析がある	Machado 2006 PMID: 16968586	SR	SNRIs had the highest ITT remission rate (49.0%), then TCAs (44.1%), and SSRIs (37.7%) (p > 0.05 for SNRIs versus TCAs; p < 0.001 for TCAs versus SSRIs and SNRIs versus SSRIs). When categorized as inpatients (n = 582) and outpatients (n = 1613), SNRIs had the highest remission rates (52.0% for 144 inpatients and 49.3% for 559 outpatients). SNRIs had lowest overall dropouts (26.1%), followed by SSRIs (28.4%), and TCAs (35.7%). Dropouts due to ADRs and LoE were 10.3% and 6.2% for SNRIs, 8.3% and 7.2% for SSRIs, and 19.8% and 9.9% for TCAs, respectively (p > 0.05 for ADR dropouts only).		1	無し			

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
34		2011年8月米国FDAは高用量の citalopram 服用時にQT延長が生じる危険性に関する警告を出し、2012年3月にはQTが継続して500msecを超えている患者には中止すべき、などの改訂を行った	医薬品安全性情報 Vol.10 No.09		FDAは、2011年8月に発行したDrug Safety Communication (DSC) で、citalopramは心臓の電気的活動に有害な異常をもたらす可能性があるため40 mg/日を超える用量で使用すべきではないと通知した。特定の症状を有する患者については、citalopramはQT延長のリスクがあることから、いかなる用量での使用も推奨していない。・・・ • QTcの測定値が継続して500 msを超えていることが明らかになった患者は、citalopramを中止すべきである。		1	無し			
35	38	Castroらは38397症例の検討の結果、citalopram、エスタロプラム、アミトリプチリンで用量依存性のQT延長が生じる可能性を示唆した	Castro 2013 PMID: 23360890	観察研究	Dose-response association with QTc prolongation was identified for citalopram (adjusted beta 0.10 (SE 0.04), P<0.01), escitalopram (adjusted beta 0.58 (0.15), P<0.001), and amitriptyline (adjusted beta 0.11 (0.03), P<0.001),		1	無し			
36		デンマークにおける院外心停止 19110 症例の検討では抗うつ薬の服用開始との関連が認められ、リスク上昇は主に citalopram とノルトリプチリンに起因しており、著者らは心停止の有害作用の可能性はTCAだけでなくSSRIでも記載されるべきだと結論した	Weekie 2012 PMID: 22588605	観察研究	院外心停止のリスクの増加は主に、シタロプラム (OR = 1.29, CI: 1.02-1.63) およびノルトリプチリン (OR = 5.14, CI: 2.17-12.2) によって引き起こされた。・・・この研究は、OHCA と抗うつ薬の使用との関連性が SSRI と TCA の両方の薬物クラスで記録される可能性があることを示しています。		1	無し			
37	38	抗うつ薬と BZD の併用は治療初期 4 週までは脱落率を低下させるなどの有用性がある	Furukawa 2001 PMID: 11405972	SR	the combination therapy group was less likely to drop out than the antidepressant alone group (relative risk 0.63, 95% confidence interval 0.49 to 0.81). The intention-to-treat analysis (with people dropping out assigned the least favourable outcome) showed that the combination group was more likely to show improvement in their depression (defined as 50% or greater reduction in the depression scale from baseline) (relative risk 1.63, 95% confidence interval 1.18 to 2.27 at one week and relative risk 1.38, 95% confidence interval 1.15 to 1.66 at four weeks). The difference was no longer significant at six to eight weeks. The patients allocated to the combination therapy were less likely to drop out from the treatment due to side effects than those receiving antidepressants alone (relative risk 0.53, 95% confidence interval 0.32 to 0.86).	引用論文において、1つの研究を除外した感度解析のような結果で抄録を書いており、ガイドラインではそれを引用しているが、メインの解析では脱落率に有意差はない。	1	無し			
38	39	一般に TCA の増量は有効であると考えられている。	Adli, 2005, PMID: 15868067	SR	<u>Results</u> 7編のTCA用量比較研究 (RCT 5編、その他2編) Statementを示唆：4編 Statementを示唆しない：1編 不明：2編 <u>Discussion</u> TCAにおいては用量比較研究とTDM研究により高用量TCA治療が有効であるといえる。	問題ないと思われます	1	有り			
39	39	一般に TCA の増量は有効であると考えられている。	Corruble&Guelfi, 2000, PMID: 10823292	NR	<u>Results</u> 2編のTCA用量比較研究 Statementを示唆：2編 より多くのTCAのTDM研究 Statementを示唆：数は不明 <u>Discussion</u> 抗うつ薬の増量に関する臨床研究はすくないものの、TCAとSNRIの用量-効果の関係をみる研究では直線的関係 (特にイミプラミンとの) または曲線的関係が示されています。	問題ないと思われます	1	有り			
40	39	低用量 TCA と標準量 TCA の反応率に優位差はなく、有害作用は低用量 TCA で少ない。	Furukawa, 2002, PMID: 12411354	SR	<u>Results</u> 6編 (n=551) のTCA用量比較研究 (低用量vs.標準量) において効果のTest overall effect z=0.54; P=0.6。研究中止例において忍容性に有意差はなかった (relative risk 0.95, 0.75 to 1.20)。低用量群は、副作用による脱落が標準量よりも55%低かった。	問題ないと思われます	1	有り			

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
41	39	SSRIの増量効果に関しては十分なエビデンスがなく、否定的な見解もある。	Adli, 2005, PMID: 15868067	SR	<u>Results</u> 12編のSSRI用量比較研究 (RCT10編、その他2編) Statementを示唆：9編 Statementを示唆しない：2編 不明：1編 <u>Discussion</u> 高用量治療では効果は増加せずに副作用が増加する。	問題ないと思われます	1	無し			
42	39	SSRIの増量効果に関しては十分なエビデンスがなく、否定的な見解もある。	Ruhe, 2006, PMID: 17012653	SR	<u>Results</u> 8編のSSRI用量比較研究 (RCT5編、メタ解析3編) Statementを示唆：4編 Statementを示唆しない：1編のメタ解析 (副作用による脱落を除く場合) <u>Conclusion</u> SSRI増量の効果は曖昧です。	問題ないと思われます	1	無し			
43	39	SNRIの増量効果を示唆する報告はある。	Corruble&Guelfi, 2000, PMID: 10823292	NR	<u>Results</u> 9編のSNRI用量比較研究 (RCT4編、その他3編、メタ解析2編) Statementを示唆：8編 (高用量>低用量2編、 Statementを示唆しない：1編 (高用量=低用量) <u>Discussion</u> 抗うつ薬の増量に関する臨床研究はすくないものの、TCAとSNRIの研究では、用量-効果の関係をみる研究では直線的関係 (特にイミプラミンとの) または曲線的関係が示されている。	問題ないと思われます	1	無し			
44	39	fluoxetine 継続群とミアンセリンへの変更群で有意差は認められなかった。	Ferreri, 2001, PMID: 11202131	RCT	<u>Discussion</u> fluoxetine単独よりミアンセリンを追加した場合により高い治療効果がある。その一方でミアンセリンへの変更は効果的ではなかった。	問題ないと思われます	1	無し			
45	39	異なるクラスの抗うつ薬への変更については同じクラスに変更しても別のクラスに変更しても、有効性に差はないという総説がある。	Furukawa, 2007, PMID: 17953158	SR	Open label (STAR*D) Open label (Step 3 of STAR*D) RCT 2編 <u>Discussion</u> The same class, a different class, or a particular compound への変更を支持するevidenceはない。	問題ないと思われます	1	有り			
46	39	異なるクラスの抗うつ薬への変更については同じクラスに変更しても別のクラスに変更しても、有効性に差はないという総説がある。	Ruhe, 2006, PMID17012653	SR	省 略	SSRIの増量効果についてのシステマティックレビュー (検証No.5) で記載ミスかと思われます。	2	有り	Ruhe, 2006を削除	Ruhe, 2006を削除	
47	39	SSRI 非反応例を SSRI へ変更するよりも SSRI 以外のクラスに変更することで寛解を1症例多く達成するために必要な症例数はおよそ22である。	Papakostas, 2008, PMID: 17919460	SR	<u>Results</u> 4編のRCT(n=1496)を対象としたメタ解析 主要評価項目; 1st-SSRIに反応しない群を対象 2nd-SSRI vs. non-SSRI, 寛解率を比較 non-SSRI > 2nd-SSRI (95% CI=-1.07-1.56; p=.007) 反応率 (副次評価項目); NS <u>Discussion</u> 寛解率はnon-SSRIへの切り替えが有意に高いが僅かであり、反応率では差がない。 SSRI非反応群に対してnon-SSRIに切り替えて寛解を得るNNTは22であった。	問題ないと思われます	1	有り			
48	39	8 週後、24 週後 QIDS-SRJ および HAM-D スコアはベースラインより有意に低下しており、8 週後の反応率は 44%、24 週後の寛解率は 16%だった。	Inoue, 2012, PMID: 22504727	Open-label trial	<u>Results</u> QIDS-SR; improved significantly (baseline to 8w, 24w) @ 8w, response rate; 44%, remission rate; 8% @ 24w, response rate; 44%, remission rate; 16% HDRS; improved significantly (baseline to 8w, 24w) @ 8w, response rate; 56%, remission rate; 40% @ 24w, response rate; 60%, remission rate; 48% <u>Discussion</u> パロキセチンまたはフルボキサミンに反応を示さない群に対するセルトラリンの変更は効果的である。	原典の主旨と相違はありませんが、「8 週後の反応率は 44%、24 週後の寛解率は 16%だった」の記載については不明瞭な部分があると思われます。	2	有り	内容に間違いはないが、誤解を招く可能性があるため、数字を追記した。 QUIDSの結果のみを引用し「8 週後の反応率、寛解率はそれぞれ、・・・24 週後の反応率、寛解率はそれぞれ・・・16%だった。」と修正する。	8 週後のQUIDS-SRの反応率、寛解率はそれぞれ、44%、8%、24 週後の反応率、寛解率はそれぞれ44%、16%だった。	

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
49	39	citalopram以外のSSRIを前薬として citalopramとベンラファキシンに割り付けたが、寛解率に有意差が認められなかった。	Lenox-Smith, 2008, PMID: 18408525	RCT	<u>Results</u> 主要評価項目, HAM-D変化量; NS(p=0.4778) 副次評価項目, MADRS, CGI-S; NS サブ解析, HAM-D>31@Baselineにおいて HAM-D; venlafaxine > citalopram @ 12w 寛解率; 4点以下を寛解とした場合 venlafaxine > citalopramの傾向 (NS)	「寛解率に有意差が認められない」はサブ解析の結果を引用したと思われます。主要評価項目としては寛解率を比較していません。	2	無し	「寛解率に有意差が認められない」 ⇒ 「HAM-D変化量に有意差が認められない」への変更	HAM-D変化量に有意差は認められない	
50	39	SSRIによる治療に失敗した症例をベンラファキシンか他の新規抗うつ薬（他のSSRIもしくはミルタザピン）に割り付けた結果、寛解率はそれぞれ59.3%と51.5%であった。	Baldomero, 2005, PMID: 16094658	Open-label trial	<u>Results</u> 主要評価項目, HAM-D; venlafaxine > CA 副次評価項目, 寛解率; venlafaxine(59.3) > CA(51.5), p<0.001.	問題ないと思われませんが、この寛解率には有意差がついています。	2	有り	記載内容に間違いがないので、変更なしとする。		
51	39-40	citalopram 無効例に対して、セルトラリン、ベンラファキシン、bupropionの3群に割り付けたが寛解率に有意差は認められなかった。	Rush, 2006, PMID: 16554525	STAR*D, Step2	<u>Results</u> Remission rates (HRSD and the QIDS-SR) 21.3 % and 25.5 % for bupropion 17.6 % and 26.6 % for sertraline 24.8 % and 25.0 % for venlafaxine These treatments did not differ significantly with respect to outcomes.	問題ないと思われま	1	無し			
52	40	セルトラリン以外のSSRIに反応がなかった症例をセルトラリンとミルタザピンに割り付けた大規模なRCTがあるが、寛解率に有意差は認められなかった Thase M. E., Kremer C., Rodrigues H., Mirtazapine versus sertraline after SSRI non-response. The Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) of the National Institute of Mental Health, 28-31, 2001.	Thase, 2001, (Poster)	RCT	<u>Results</u> Remission rates for mirtazapine and sertraline were, respectively, 4.3% and 0% at Day 7 (p = 0.019); 12.9% and 4.7% at Day 14 (p = 0.026); and 37.8% and 28.2% at Day 56 (MS).	問題ないと思われませんが、ポスターの引用について検討が必要かと思ひます。	2	有り	ポスター発表を引用していけないことはない、Refを修正する。	Thase M, Kremer C, Rodrigues H. Mirtazapine versus sertraline after SSRI non-response. (Poster session) European Neuropsychopharmacology Volume 11, Supplement 3, 2001, Page S342.	
53	40	ARGOS試験では反応率・寛解率は他のSSRIと同等であるが、試験のデザイン上統計的に有意かどうかは判定できない。	Baldomero, 2005, PMID: 16094658	Open-label trial	<u>Results</u> 寛解率; fluoxetine, 52%, paroxetine, 51.6%, citalopram, 52%, sertraline, 52.7%, mirtazapine, 44.8%	寛解率を評価している。「同等」の表現は適切ではないかと思われま	2	有り	反応率は評価していない。「寛解率は同等である」の表現は不適切	ARGOS試験では寛解率は fluoxetine, 52%, paroxetine, 51.6%, citalopram, 52%, sertraline, 52.7%, mirtazapine, 44.8%であるが、試験のデザイン上統計的に有意かどうかは判定できない。	
54	40	STAR*D試験は2つの抗うつ薬の治療で寛解しない症例を対象にノルトリプチンとミルタザピンに分け寛解率をみているが、有意差は認められなかった (Fava et al, 2006)。本研究には他のSSRIへの変更という選択肢がないことなどから、SSRIから異なる作用機序の抗うつ薬に変更することが有効なのかどうか解釈できない。	Fava, 2006, PMID: 16816220	STAR*D, Step3	<u>Results</u> 反応率も寛解率も治療法によって統計的に差はない	Statementは正しいと思われま	2	有り	SSRIからミルタザピンへの変更の評価には不適切	削除。	
55	40	唯一のRCTは前掲のfluoxetine継続群、ミアンセリンへの変更群、両者の併用群の3群比較試験である。継続群、変更群にHAM-D減点数の有意な違いはなかった。	Ferreri, 2001, PMID: 11202131	RCT	<u>Discussion</u> fluoxetine単独よりミアンセリンを追加した場合により高い治療効果がある。その一方でミアンセリンへの変更は効果的ではなかった。	問題ないと思われま	1	無し			
56	40	STAR*Dは前述の通り解釈が難しいが、ミルタザピンへの切り替え群とノルトリプチンへの切り替え群で寛解率に有意差は認められない。	Fava, 2006, PMID: 16816220	STAR*D, Step3	<u>Results</u> 反応率も寛解率も治療法によって統計的に差はない	Statementは正しいと思われま	2	有り	SSRIからTCAへの変更の評価には不適切	削除。	

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ペアのコメント	ペア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ペア判定2のみ)	Statementの修正	備考
57	40	イミプラミン無反応例をセルトラリンへ、セルトラリン無反応例をイミプラミンへ変更するRCTを行った。その結果どちらの群でも反応率、寛解率に有意な改善を認めた。	Thase, 2002, PMID: 11879161	RCT	Results 反応率; sertraline, 60% > imipramine, 44% (p=0.03) 寛解率; sertraline, 32% = imipramine, 23% (p=0.13) 両群で経時的に大幅な改善を認めた。 Conclusions 抗うつ薬が効かない患者の50%以上が、イミプラミンからセルトラリンへの切り替え、またはその逆の切り替えで効果を示しています。	反応率、寛解率の比較対象が不明瞭な表現とされます。	2	有り	記載内容に間違いがないので、変更なしとする。		
58	40	Liの抗うつ効果増強作用は10本中8本のRCTで支持されている。	Crossley and Bauer, 2007 PMID: 17592920	meta-analysis	Li増強について10本のRCTを対象として解析。プラセボに比べて有意な結果。	「10本中8本のRCTで支持されている」は、有意差がついていないものもあるため、誤解される表現。「10本のRCTをまとめたメタ解析で有意な結果が出た」という表現が妥当。	2	問題あり	「10本のRCTをまとめたメタ解析で有意な結果が出た」に修正。	Liの抗うつ効果増強作用は10本のRCTをまとめたメタ解析で有意な結果が出た。	
59	40	Li併用による再発予防効果を示すメタ解析がある。	Kim et al, 1990 PMID: 2138503	meta-analysis	単極うつ再発予防について、イミプラミン+LiはイミプラミンのみやLiのみに比べて有意な結果。メタ解析。	問題なし	1	なし			
60	40	Liの増強効果はTCAで発揮されSSRI/SNRIでは発揮されにくいという報告がある。	Birkenhager et al, 2004 PMID: 15514407	open-label	イミプラミンとフルボキサミンのいずれかで治療後、効果不十分例に第2相でLi増強。第2相のみの結果は、イミプラミン+Liの71%が寛解、フルボキサミン+Liの47%で寛解。	「TCAで発揮されSSRI/SNRIでは発揮されにくい」ではなく「SSRIよりもTCAでより効果が発揮された」の方が適切。	2	問題あり	SSRIにLiも有効であるので誤解を招く。「SSRIよりもTCAでより効果が発揮された」に変更。	Liの増強効果はSSRIよりもTCAでより効果が発揮されたという報告がある。	
61	40	一方で citalopram の Li 増強を示した RCT もあり、この試験ではプラセボに比し有害作用の増加はなかったとしている。	Bauman n et al, 1996 PMID: 8835706	RCT	シタロプラム+LiがプラセボのDBRCT。有害作用の増加はなかった。	指摘あるが、確認しても問題なさそう。	1	問題あり			
62	40	パロキセチンとアミトリプチリンを Li で増強した RCT によれば、有害作用や血中 Li 濃度に差は認めず、パロキセチン+Li 群ではアミトリプチリン+Li 群に比べて抗うつ効果発現が早かったとしている。	Bauer et al, 1999 PMID: 10211918	RCT	Liを内服しているうつ病エピソードを呈した時に、パロキセチンかアミトリプチリンで増強したDBRCT。パロキセチン増強群で抗うつ効果発現が早かった。	「パロキセチンとアミトリプチリンを Li で増強した RCT」ではなく、「Liにパロキセチンかアミトリプチリンで増強した RCT」が正しいため、章にそぐわず削除する。	2	問題あり	双極性障害の患者が多く含まれているので不適切。リチウムの増強療法ではない。	削除。	
63	40	Liの有害作用に関するメタ解析 McKnight et al, 2012 は腎機能障害、甲状腺機能低下症、血中 Ca 濃度上昇、副甲状腺機能亢進症が特に注意すべき有害作用であることを示した。	McKnight et al, 2012 PMID: 22265699	meta-analysis	Liの有害作用に関するメタ解析。尿濃縮力低下、甲状腺機能低下、血中 Ca値上昇、PTH上昇で有意な副作用だった。	問題なし	1	なし			
64	40	TCAに対する T3/T4 による増強効果は 6 本中 5 本の RCT で支持されている Altshuler et al, 2001。	Altshuler et al, 2001 PMID: 11578993	SR	TCAに対する T3の増強効果に関するSR。6本中5本のRCTで有意な結果だった。	問題なし	1	なし			
65	40	SSRI に対する T3/T4 増強の研究としては STAR*D 研究が挙げられるが、非盲検試験でありプラセボを置いていないのでエビデンスレベルは低い。	Nierenberg et al, 2006 PMID: 16946176	prospective study	STAR*DのLevel3治療に関する解析。SSRIとその後の薬業・増強療法で非寛解もしくは不耐の患者を対象として、T3とLiの効果を検証している。	「SSRI に対する T3/T4 増強の研究としては STAR*D 研究が挙げられるが、非盲検試験でありプラセボを置いていない」ではなく、「STAR*D試験のLevel 3治療では、SSRIとその後の薬業・増強療法で非寛解もしくは不耐の患者を対象として、T3増強とリチウム増強の効果が検証されている。これら2治療の効果が有意差はなかった。」が正しいため、章にそぐわず削除する。	2	問題あり	削除とする。	削除。	
66	40	唯一 SSRI の T3 増強を検証したプラセボ対照比較試験では有意差は認められていない Joffe et al, 2006。	Joffe et al, 2006 PMID: 17168254	RCT	抗うつ薬で反応しなかった患者を対象に、Li+T3、Liのみ、T3のみ、プラセボの4群比較を行ったところ、有意差はなかった。SSRI内服者だけでない。	「唯一 SSRI の T3 増強を検証したプラセボ対照比較試験では有意差は認められていない」ではなく、「抗うつ薬で反応しなかった患者を対象に、Li+T3、Liのみ、T3のみ、プラセボの4群比較を行ったRCTで、有効性に関して有意な群間差はなかった。」にする。	2	問題あり	櫻井案に修正。	抗うつ薬で反応しなかった患者を対象に、Li+T3、Liのみ、T3のみ、プラセボの4群比較を行ったRCTで、有効性に関して有意な群間差はなかった。	
67	40	急性単極性うつ病においてラモトリギンによるパロキセチンへの増強効果を調べた RCT がある。	Normann et al, 2002 PMID: 12000208	RCT	パロキセチンを内服して急性うつ病エピソードを呈した患者に、LTGとプラセボの効果を検証した試験。	双極うつも含まれるため、「急性単極性うつ病」ではなく、「急性うつ病エピソード」が正しいため、そのように修正する。	2	問題あり	櫻井案に修正。	急性うつ病エピソードにおいてラモトリギンによるパロキセチンへの増強効果を調べた RCT がある。	
68	40	対象集団に（単極性、双極性を区別しない）再発性抑うつエピソードをおいた RCT では、一部 bipolar II の症例を含んでいるものの、fluoxetine とラモトリギンの併用で CGIの改善をみた。本試験はAPAガイドライン 2010 が、ラモトリギンの抗うつ効果増強効果を支持する level A エビデンスとして紹介している。	Barbosa et al, 2003 PMID: 12716240	RCT	再発性抑うつエピソードを対象としたRCT。フルオキサチン+LTGはフルオキサチン+プラセボより CGIが改善した。APAガイドライン 2010 でlevel A エビデンスとして紹介されているかは不明。	「対象集団に単極性、双極性を区別しない再発性抑うつエピソードをおいた RCT では、一部 bipolar II の症例を含んでいるものの、fluoxetine とラモトリギンの併用で CGIの改善をみた。本試験はAPAガイドライン 2010 が、ラモトリギンの抗うつ効果増強効果を支持する level A エビデンスとして紹介している。」ではなく、「対象集団に単極性、双極性を区別しない再発性抑うつエピソードをおいた RCT では、fluoxetine とラモトリギンの併用で fluoxetine のみより CGIが改善した。」にする。	2	問題あり	櫻井案に修正する。APAガイドライン 2010に関する記載は確認ができなかったため、執筆者に確認し、場合によっては削除。 一執筆者に確認の上「本試験はAPAガイドライン 2010 が、ラモトリギンの抗うつ効果増強効果を支持する level A エビデンスとして紹介している。」は削除する。	対象集団に単極性、双極性を区別しない再発性抑うつエピソードをおいた RCT では、fluoxetine とラモトリギンの併用で fluoxetineのみより CGIが改善した。	執筆者に確認

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアのコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
69	41	その後薬物治療抵抗性単極性うつ病に対する増強効果を検証した2つのRCTが行われ、1つは否定的であった Santos et al, 2008。	Santos et al, 2008 PMID: 18615166	RCT	TRDに対するラモトリギンとプラセボの増強比較。効果面に有意差はなかった。	問題なし。	1	なし			
70	41	最近行われた RCT Barbee et al, 2011 は10週間の観察でプラセボとの間に有意差が認められなかったが、試験終了後解析や HAM D17 が25点以上の重症者に絞った二次解析では有効性が示唆されたとしている。	Barbee et al, 2011 PMID: 21367355	RCT	TRDに対するラモトリギンとプラセボの増強比較。10週で差はなく、二次解析で一部に差。	指摘があるが、確認しても問題なさそう。	1	問題あり			
71	41	Li との比較を試みた研究としては、Schindler の無作為化非盲検試験 (Schindler and Angheliescu, 2007) があり、ラモトリギンの Li に匹敵する効果を示唆しているが、結論するには、Li を実薬対象においた大規模な試験が必要である。	Schindler and Angheliescu, 2007 PMID: 17414745	RCT	Li とラモトリギンの非盲検試験。有意差なし。	「結論するには、Li を実薬対象においた大規模な試験が必要である。」ではなく、「大規模な二重盲検試験での検証が望ましい。」が適切。	2	問題あり	「対象」の誤字を「対照」に修正	Li との比較を試みた研究としては、Schindler の無作為化非盲検試験 (Schindler and Angheliescu, 2007) があり、ラモトリギンの Li に匹敵する効果を示唆しているが、結論するには、Li を実薬対照においた大規模な試験が必要である。	
72	41	ラモトリギン同様、十分な検証を受けているとはいえないが、バルプロ酸 Davis et al, 1996 やカルバマゼピン Steinacher et al, 2002 も増強療法に用いられる可能性がある。	Davis et al, 1996 PMID: 8993086	open-label	うつ病患者33名に対するバルプロ酸の非盲検試験。	指摘があるが、確認しても問題なさそう。	1	問題あり			
73	41	ラモトリギン同様、十分な検証を受けているとはいえないが、バルプロ酸 Davis et al, 1996 やカルバマゼピン Steinacher et al, 2002 も増強療法に用いられる可能性がある。	Steinacher et al, 2002 PMID: 12007677	open-label	うつ病患者6名に対するカルバマゼピンの非盲検試験。	指摘があるが、確認しても問題なさそう。	1	問題あり			
74	41	AAP による新規抗うつ薬の増強は精神病症状が確認できない症例でも増強効果が得られることがあり、一定の評価を受けている Papakostas et al, 2007; Spielmans et al, 2013。	Papakostas et al, 2007 PMID: 17592905	meta-analysis	TRDに対するAAPのメタ解析。精神病性うつ病は除外されている。プラセボと比べて有意な結果が出た。	指摘があるが、確認しても問題なさそう。	1	問題あり			
75	41	AAP による新規抗うつ薬の増強は精神病症状が確認できない症例でも増強効果が得られることがあり、一定の評価を受けている Papakostas et al, 2007; Spielmans et al, 2013。	Spielmans et al, 2013 PMID: 23554581	meta-analysis	TRDに対するAAPのメタ解析。プラセボと比べて有意な結果が出た。	指摘があるが、確認しても問題なさそう。	1	問題あり			
76	41	6週間の短期投与試験の反応率、寛解率は3～15mg可変用量群でそれぞれ39.2%、30.4%、3mg 固定用量群で42.1%、32.5%、プラセボ群で28.2%、20.5%であった。一方、アカシジアなどの有害作用の頻度は下述する海外での先行研究と同様の傾向にある。最も多かったアカシジアの出現頻度は可変用量群で36.6%、固定用量群で14.2%、プラセボ群で4.1%だった。	Kamijima 2013 PMID24074484	RCT	反応率や寛解率などの効果については、3.2. Efficacyに記述あり。 MADRS response rates at week 6 were significantly higher in the adjunctive aripiprazole groups (39.2% for flexible dose; 42.1% for fixed dose) than in the adjunctive placebo group (28.2%). Remission rates were also significantly higher in the adjunctive aripiprazole groups (30.4% for flexible dose; 32.5% for fixed dose) than in the adjunctive placebo group (20.5%) at week 6. アカシジアなどの忍容性は、Table 3に記述あり。		1	無し			
77	41	反応率において実薬とプラセボとの間で有意差が認められた（アリピプラゾールの用量は2～20mg）。しかし実薬群でアカシジア、むずむず脚、不眠、易疲労感などの有害作用が出ている。これはアリピプラゾールの用量設定が高すぎたからであろうとも考えられた。	Berman 2009 PMID19407731	RCT	反応率の有効性については、Efficacyに下記のように記述あり。 Adjunctive aripiprazole resulted in significantly greater remission (36.8% vs 18.9%; P<.001) and response (46.6% vs 26.6%; P<.001) rates than adjunctive placebo from the second week of double-blind phase to study endpoint. 忍容性については、Table3に記述がある。	アリピプラゾール投与群（実薬群）でアカシジア、むずむず脚、不眠、易疲労感などの有害作用が出ていることは論文中に記述があるが、その原因がアリピプラゾールの用量設定が高すぎたからであろうとの推察はない。	2	有り	「これはアリピプラゾールの用量設定が高すぎたからであろうとも考えられた。」を削除。		
78	41	反応率において実薬とプラセボとの間で有意差が認められた（アリピプラゾールの用量は2～20mg）。しかし実薬群でアカシジア、むずむず脚、不眠、易疲労感などの有害作用が出ている。これはアリピプラゾールの用量設定が高すぎたからであろうとも考えられた。	Berman 2007 PMID17592907	RCT	反応率の有効性については、Efficacyに下記のように記述あり。 Compared with adjunctive placebo, adjunctive aripiprazole provided significantly greater response rates from week1(1.8% vs. 6.2%, p=.025) through to endpoint (23.8% vs. 33.7%, p=.027). 忍容性については、Table3に記述がある。	アリピプラゾール投与群（実薬群）でアカシジア、むずむず脚、不眠、易疲労感などの有害作用が出ていることは論文中に記述があるが、その原因がアリピプラゾールの用量設定が高すぎたからであろうとの推察はない。	2	有り	「これはアリピプラゾールの用量設定が高すぎたからであろうとも考えられた。」を削除。		

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
79	41	反応率において実薬とプラセボとの間で有意差が認められた（アリピプラゾールの用量は2～20mg）。しかし実薬群でアカシジア、むずむず脚、不眠、易疲労感などの有害作用が出ている。これはアリピプラゾールの用量設定が高すぎたからであろうとも考えられた。	Marcus 2008 PMID18344725	RCT	反応率の有効性については、Abstractに下記のように記述あり。 Remission rates were significantly greater with adjunctive aripiprazole than placebo (25.4% vs 15.2%; P = 0.016) as were response rates (32.4% vs 17.4%; P < 0.001).	アリピプラゾール投与群（実薬群）でアカシジア、むずむず脚、不眠、易疲労感などの有害作用が出ていることは論文中に記述があるが、その原因がアリピプラゾールの用量設定が高すぎたからであろうとの推察はない。	2	有り		「これはアリピプラゾールの用量設定が高すぎたからであろうとも考えられた。」を削除。	
80	41	日常良く用いられる 2～5mg/day という用量設定でアリピプラゾールの増強効果が調べられた。しかし、30日の phase 1 でも続く30日の phase 2 でも有効性に関してプラセボとの間に有意差を認めなかった。	Fava 2012 PMID22286203	RCT	AbstractのResultsに下記のように記述あり。 The pooled, weighted response difference between aripiprazole 2 mg/day and placebo in the two phases was 5.6% (p = 0.18; NS). The aripiprazole 2 mg/day placebo difference on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale pooled across the two phases was -1.51 (p = 0.065; NS). Other secondary endpoint analyses showed non significant pooled differences favoring aripiprazole over placebo. Of the 225 randomized subjects in phase 1, 2 dropped out in both arms, while in phase 2, of 138 phase 1 placebo nonresponders, 9 dropped out on aripiprazole and 5 on placebo. There were only minimal differences in adverse event rates between treatments, except for constipation, weight gain, and dry mouth, more common on aripiprazole.		1	無し			
81	41	増強効果を支持する RCT が 2 本ある。先行する抗うつ薬治療に quetiapine-XR（クエチアピリン徐放製剤、日本未発売）150mg、300mg とプラセボの 3 群を追加する 6 週の試験を行い、300mg 群でプラセボに比べ反応率に有意差を認めた。どちらの試験でも代謝系の有害作用は 実薬群で顕著であった。	Bauer 2009 PMID19358791	RCT	AbstractのResultsに下記のように記述あり。 The MADRS response rates were 55.4%, 57.8%, and 46.3% for quetiapine XR 150 mg/day (p = .107 vs. placebo), 300 mg/day (p < .05), and placebo, respectively; MADRS remission rates were 36.1% (p < .05 vs. placebo), 31.1% (p = .126), and 23.8% for quetiapine XR 150 mg/day, 300 mg/day, and placebo, respectively. 本文のResultsに下記のように記述あり。 Weight, clinical laboratory assessments, and electrocardiogram. Table 3 presents weight data and clinical laboratory assessment results, including prolactin, lipids, and glucose regulation parameters, and the proportion of patients with potentially clinically relevant shifts in these parameters. At treatment end, mean glucose levels had increased from baseline in the placebo (1.9 mg/dL) and quetiapine XR 300 mg/day (1.5 mg/dL) groups; levels had decreased in the quetiapine XR 150 mg/day group (-0.6 mg/dL). Mean increases (mg/dL) from baseline were seen with quetiapine XR 150 mg/day and 300 mg/day versus placebo for triglycerides (14.9 and 13.9 vs. -5.2), total cholesterol (6.8 and 4.3 vs. -0.9), and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol	福井大学からの指摘はあるが、ガイドライン本文と参考文献の内容は相違ないと考えられる。	1	有り			

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ペアのコメント	ペア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ペア判定2のみ)	Statementの修正	備考
82	41	増強効果を支持する RCT が 2 本ある。先行する抗うつ薬治療に quetiapine-XR (クエチアピリン徐放製剤、日本未発売) 150mg、300mg とプラセボの 3 群を追加する 6 週の試験を行い、300mg 群でプラセボに比べ反応率に有意差を認めた。どちらの試験でも代謝系の有害作用は 実薬群で顕著であった。	El-Khalili 2010 PMID20175941	RCT	AbstractのResultsに下記のように記述あり。 Quetiapine XR 300 mg/d showed significant improvements vs. placebo for: MADRS total score from week 1 onwards; MADRS response [$>$ or = 50% total score reduction) 58.9% vs. 46.2%, $p<0.05$] and remission [(total score $<$ or = 8) 42.5% vs. 24.5%, $p<0.01$]; Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) (-13.53 vs. -10.80, $p<0.01$) and Clinical Global Impression-Severity of illness (CGI-S) change (-1.52 vs. -1.23, $p<0.05$) at week 6. For quetiapine XR 150 mg/d, improvements were not significantly different vs. placebo, except for MADRS (weeks 1 and 2) and HAMD (week 6) total scores. 本文のDiscussionに下記のように記述あり。 Consistent with findings from the previous adjunct study (Bauer et al. 2009), adjunctive quetiapine XR was associated with greater weight gain (weight changes in the present study were 0.8, 1.6, and 0.3 kg with quetiapine XR 150 and 300 mg/d, and placebo, respectively) and a higher proportion of patients with clinically relevant shifts in weight (1.4%, 7.6%, and 2.1%, respectively) than placebo.	ガイドライン本文の「代謝系の有害作用」が体重増加を指しているのであれば、参考文献の内容は相違ないと考えられる。	1	有り			
83	41	fluoxetine で治療を開始し、クエチアピリンの追加とプラセボの追加に無作為に割り付けられた RCT があるが、反応率に有意差は認められなかった。ただし、この試験では、クエチアピリンの用量は平均 47.3mg と低い設定であった。	Garakani 2008 PMID18703936	RCT	Abstractに下記のように記述あり。 Mixed-effects regression showed that quetiapine plus fluoxetine did not achieve 50% reduction in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale score or improvement in Hamilton Anxiety Scale, Clinical Global Improvement (CGI)-Severity, and CGI-Improvement scores sooner than the fluoxetine plus placebo group; however both groups improved in all scores over time. 本文の結果に下記のように記述あり。 The mean dose of placebo was 54.58 mg/day whereas the mean dose of quetiapine was 47.30 mg/day, a difference that was also not statistically significant.		1	無し			
84	41	Shelton らは fluoxetine による治療を 6 週間行い、非反応群を fluoxetine + プラセボ群 (fluoxetine 継続群)、オランザピン + プラセボ群 (fluoxetine 中止群)、および OFC の 3 群に無作為に割り付け 8 週間観察した。反応率は OFC が 10 症例中 6 例、fluoxetine 単剤群が 10 症例中 1 例で反応があったが、統計学的に有意ではない (オランザピン使用量は 5~20mg)。	Shelton 2001 PMID11136647	RCT	Abstractに下記のように記述あり。 The proportion of patients noted as responding ($\geq 50\%$ improvement) on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale was significantly greater for the combination group (N=6, 60%; global Fisher's $p=0.007$) than for the olanzapine group (N=0, 0%; pair-wise, Bonferroni-adjusted Fisher's $p=0.03$) but not for the fluoxetine group (N=1, 10%; pair-wise, Bonferroni-adjusted Fisher's $p=0.11$).		1	無し			
85	41	続く 2 本の大規模な RCT は否定的な結果となった。	Corya 2006 PMID16710853	RCT	本文の結果に下記のように記述あり。 Rates of clinical response at end point for the therapy groups (see Fig. 3) were as follows: OFC, 43.3% (n=100); olanzapine, 25.4% (n=15); fluoxetine, 33.9% (n=19); venlafaxine, 50.0% (n=29), and low-dose OFC 1/5, 36.4% (n=20); overall $P=.04$. Pairwise comparisons of OFC versus all other groups revealed that the OFC response rate was significantly higher than only the olanzapine response rate, ($P=.017$).		1	有り			
86	41	続く 2 本の大規模な RCT は否定的な結果となった。	Shelton 2005 PMID16259543	RCT	本文の結果に下記のように記述あり。 Endpoint response rates did not differ significantly among the therapy groups (olanzapine/fluoxetine combination: 27.5%; olanzapine: 19.3%; fluoxetine: 28.9%; and nortriptyline: 30.3%; $p=.18$).		1	有り			

検証No.	記載ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ペアのコメント	ペア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ペア判定2のみ)	Statementの修正	備考
87	42	Sheltonの2001年試験のプロトコルに立ち返り2つの大規模なRCTが計画され、データがプールされ解析された。1回の抗うつ薬治療に成功しなかった症例に fluoxetine を8週間投与し、無反応症例を無作為に fluoxetine 単剤、オランザピン単剤、OFCの3群に割り付けた。プール結果は反応率でOFCが単剤療法を上回った（オランザピン用量は6～18mg）。	Thase 2007 PMID17335320	RCT	本文のResultに下記のように記述あり。 Pooled response rates were as follows: olanzapine/fluoxetine combination, 40.4% (80/198); fluoxetine, 29.6% (60/203); olanzapine, 25.9% (51/197); overall $p = .006$. Pairwise comparisons revealed that the olanzapine/fluoxetine combination response rate was significantly higher than both the fluoxetine response rate ($p = .028$) and the olanzapine response rate ($p = .003$).		1	無し			
88	42	併用期間が4～6週間の短期RCTが2本ある。先行する抗うつ薬治療に反応しない症例をリスペリドン併用群とプラセボ併用群に無作為に割り付けた。リスペリドンの併用により反応率が有意に改善した（リスペリドン用量は0.5～3mg）	Keitner 2009 PMID18586273	RCT	本文のResultに下記のように記述あり。 In the modified ITT analysis after 4 weeks of treatment 54.8% of the risperidone augmentation group responded compared to 33.3% of the placebo group (CMH = 3.88, $df = 1$, $p = .049$).		1	無し			
89	42	併用期間が4～6週間の短期RCTが2本ある。先行する抗うつ薬治療に反応しない症例をリスペリドン併用群とプラセボ併用群に無作為に割り付けた。リスペリドンの併用により反応率が有意に改善した（リスペリドン用量は0.5～3mg）	Mahmoud 2007 PMID17975181	RCT	AbstractのResultsに下記のように記述あり。 Of the intention-to-treat population (268 patients), 81% (111 of 137) who received risperidone and 87.8% (115 of 131) who received placebo completed 6 weeks of double-blind treatment. Mean (SE) HRSD-17 scores improved more in the risperidone augmentation group than in the placebo group (13.4 ± 0.54 vs. 16.2 ± 0.53 ; difference, -2.8 ± 0.72 [95% CI, -4.2 to 1.4]; $P < 0.001$). More risperidone recipients than placebo recipients experienced remission of depression (24.5% [26 of 106] vs. 10.7% [12 of 112]; $P = 0.004$) and had a response (46.2% [49 of 106] vs. 29.5% [33 of 112]; $P = 0.004$).		1	無し			
90	42	リスペリドンの増強効果が長期間にわたるものなのかどうかに関しては、次のような試験がある。Citalopramに無反応の症例に非盲検で4～6週間リスペリドン増強を行い、反応があった241名をリスペリドン継続群とプラセボ群に盲検下で無作為に割り付け24週間追跡し、うつ病の再燃がない症例の割合を比較したが有意差は認められなかった（リスペリドン用量は0.25～2mg）	Rapaport 2006 PMID16760927	RCT	本文のFigure1で再燃のない症例の割合記述あり。しかし、有意差がないかについては本文中に記述なし。	本文のFigure1で再燃のない症例の割合記述あり。しかし、有意差がないかについては本文中に記述なし。	2	無し	生存分析で有意差が無いことが確認されている。 修正なし。		

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
91	42	APA ガイドライン 2010 など、海外のガイドラインでは AAP の増強療法としての位置づけはどちらかといえば慎重である。その理由として、APA は薬剤別に個別なエビデンスを挙げた上で、AAP の増強とプラセボ増強を比較した試験のメタ解析の結果、有害作用による脱落率は 4 倍に及んだことに言及している。また他の増強戦略に比べてコストが高いことから、有害作用を上回るほどの有効性があるのか考慮すべきだとしている。	Nelson and Papakostas 2009 PMID19687129	メタアナリシス	Abstractに下記の記述あり。 Discontinuation rates for adverse events were higher for atypical agents than for placebo (odds ratio=3.91, 95% CI=2.68-5.72, z=7.05, N=15, p<0.00001). Conclusions: Atypical antipsychotics are effective augmentation agents in major depressive disorder but are associated with an increased risk of discontinuation due to adverse events 本文中のDiscussionに下記の記述あり。 Given the cost and safety issues for the atypical agents, it will be important to compare their efficacy and safety with those of other, less expensive augmentation and combination strategies in depression.Finally, all of the trials we reviewed were of short duration.		1	無し			
92	42	AAP による増強よりも、TCA 単剤 への変更や Li の増強療法が優先されるべきである。	Valenstein 2006 PMID16816227	症例対照研究	本文中のDiscussionに下記のように記述あり。 In summary, antidepressant augmentation is common in clinical settings. Lithium rarely appears to be used as an augmenting agent, whereas antipsychotic medications and second antidepressants are widely used. The literature supporting the effectiveness of the latter two strategies is sparse.	AAP による増強よりも、TCA 単剤 への変更や Li の増強療法が優先されるべきであるといった主旨の内容の記述はなし。	2	有り	Valenstein 2006は削除。		
93	42	AAP による増強よりも、TCA 単剤 への変更や Li の増強療法が優先されるべきである。	本橋 2010	総説	本文中に下記のように記述あり。 難治性うつ病の治療についてのエビデンスレベルの高い研究は少ない。その中で、難治性うつ病をSSRI/SNRI抵抗性うつ病と考え、非定型抗精神病薬を追加し、それで無効ならECTを用いる傾向が強まっている。しかし、まずは三環系抗うつ薬を十分量、十分な期間を用い、それが無効であればlithiumを中心とする増強法を用いるという立場を見直す必要があるのではないかと。		1	有り			
94	42	Carpenter らは十分な抗うつ薬治療に反応しなかった 26 症例をミルタザピン併用群とプラセボ併用群（すなわち単剤継続群）に無作為に割り付け、それぞれ反応率で63.2%、20%、寛解率で 45.5%、13.3%であると報告し、ミルタザピン併用の有効性を示唆した。増強プロトコルの試験は、対象集団が 26症例と小規模である、本試験のみである。	Carpenter 2002 PMID11822997	RCT	Abstractに下記のように記述あり。 Methods: 26 adult outpatients with persistent major depression despite adequate antidepressant monotherapy were randomized to receive 4 weeks of mirtazapine or placebo augmentation. Mirtazapine was begun at 15 mg at bedtime, with possible titration to 30 mg at bedtime per physician's discretion after week 1. Results: Categorical positive response rate at end point was 64% for active drug and 20% for placebo. Remission rates were 45.4% and 13.3% for active drug and placebo groups, respectively. Mirtazapine demonstrated statistically significant superiority to placebo on most major outcome measures, and was associated with improvement in overall functioning and quality of life. There were no significant group differences with regard to emergent side effects, weight change, or serum concentrations of primary antidepressants.		1	無し			
95	42	増強プロトコルではないが、治療開始時からミルタザピンと新規抗うつ薬を併用した群と、新規抗うつ薬単剤群を比較した RCT も 2件報告されており、併用群がより有効であった。	Blier 2009 PMID19345072	RCT	本文の結果に下記のように記述あり。 Using the remission criterion of 10 on the MADRS, 4 patients remitted by day 42 in the mirtazapine group (19%) and 5 in the paroxetine group (26%), whereas 9 remitted on the combination (43%). These rates were not statistically different (X ² = 0.22; P>0.05).	併用群と単剤群の寛解率に有意差は生じていないことから、「有効であった」と記述することに問題があるのかもしれない。	2	有り	「併用群がより有効である傾向がみられたが、統計的な有意差はなかった。」が適切な表現。次の検証を合わせて「併用群がより有効である傾向がみられた。」に修正。	増強プロトコルではないが、治療開始時からミルタザピンと新規抗うつ薬を併用した群と、新規抗うつ薬単剤群を比較した RCT も 2件報告されており、併用群がより有効である傾向がみられた。	

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
96	42	増強プロトコルではないが、治療開始時からミルタザピンと新規抗うつ薬を併用した群と、新規抗うつ薬単剤群を比較したRCTも2件報告されており、併用群がより有効であった。	Blier 2010 PMID20008946	RCT	本文のResultに下記のように記述あり。 The number of patients who achieved a response to treatment was not statistically different among the four groups (fluoxetine monotherapy, 54%; mirtazapine plus fluoxetine, 68%; mirtazapine plus bupropion, 65%; mirtazapine plus venlafaxine, 73%).	併用群と単剤群の治療反応率に有意差は生じていないことから、「有効であった」と記述することに問題があるのかもしれない。	2	有り	最終的には有意差がついていないが、有効性に差がついているタイムポイントもある。「併用群がより有効である傾向がみられた。」に修正。	増強プロトコルではないが、治療開始時からミルタザピンと新規抗うつ薬を併用した群と、新規抗うつ薬単剤群を比較したRCTも2件報告されており、併用群がより有効である傾向がみられた。	
97	42	STAR*D level IV ではベンラファキシンとミルタザピンの併用が選択肢に入っているが、単剤よりも2剤併用が優れているとはいえなかった。	McGrath 2006 PMID16946177	RCT	Abstractに下記のように記述あり。 Remission rates were not significantly different between the two treatment groups (6.9% for the tranylcypromine group and 13.7% for the venlafaxine plus mirtazapine group).	ベンラファキシンとミルタザピンの併用群と比較されている tranylcypromineは、本邦未認可のMAO阻害薬であり抗うつ薬ではない。なので、ガイドラインの文章の「単剤」という部分に問題があるのかもしれない。	2	有り	「単剤」を「MAO阻害薬」に変更。	STAR*D level IV ではベンラファキシンとミルタザピンの併用が選択肢に入っているが、MAO阻害薬よりも2剤併用が優れているとはいえなかった。	
98	42	STAR*D 研究をリードしてきた Rush らが、Combining Medication to Enhance Depression Outcomes (CO-MED) 研究において、エスシタロプラム単剤、エスシタロプラムと bupropion の併用、およびベンラファキシンとミルタザピンの併用の3群を比較している。彼らはいずれの抗うつ薬併用療法も反応率、寛解率において、エスシタロプラム単剤群を上回ることはなかったとした上で、ベンラファキシンとミルタザピンの併用では有害作用が起こる可能性が高いと結論した。	Rush 2011 PMID21536692	RCT	Abstractに下記のように記述あり。 Results: Remission and response rates and most secondary outcomes were not different among treatment groups at 12 weeks. The remission rates were 38.8% for escitalopram-placebo, 38.9% for bupropion-escitalopram, and 37.7% for venlafaxine-mirtazapine, and the response rates were 51.6%-52.4%. The mean number of worsening adverse events was higher for venlafaxine-mirtazapine (5.7) than for escitalopram-placebo (4.7). At 7 months, remission rates (41.8%-46.6%), response rates (57.4%-59.4%), and most secondary outcomes were not significantly different. Conclusions: Neither medication combination outperformed monotherapy. The combination of extended-release venlafaxine plus mirtazapine may have a greater risk of adverse events		1	無し			
99	42	fluoxetine単剤、fluoxetineとミアンセリン、fluoxetineとピンドロールの併用の3群を比較した研究では、ミアンセリン併用群がfluoxetine単剤群に比べて有意に有効であった	Maes., et al., 1999 PMID10211920	RCT	[Abstract] It was found that fluoxetine plus pindolol and fluoxetine plus mianserin were significantly more effective than fluoxetine alone. Using an outcome measure of 50% reduction in the HAM-D, a 60% response rate was found in patients treated with either fluoxetine plus pindolol or fluoxetine plus mianserin compared with a 9% response rate in patients treated with fluoxetine alone. The HAM-D score 1 week after starting fluoxetine plus mianserin decreased more than 4 points and was significantly greater than that obtained by fluoxetine alone. The results suggest that pindolol and mianserin augment the efficacy of fluoxetine in the treatment of TRD and that mianserin, but not pindolol, may significantly shorten the latency of onset of antidepressive action when combined with fluoxetine.		1	有り			
100	43	否定的なRCTとしては、6週間のfluoxetine治療で反応のなかった104名を、fluoxetine+ミアンセリン、fluoxetine+プラセボ、ミアンセリン+プラセボの3群に無作為に割り付けた試験がある。ミアンセリン併用群はfluoxetine単剤よりは反応率・寛解率が高かったが、ミアンセリン単剤群との間では有意差が認められなかった	Ferreri et al. 2001 PMID11202131	RCT	この試験の目的はフルオキサセチンの前治療に反応しなかった大うつ病患者を対象にフルオキサセチンからミアンセリンへの切り替え、あるいはフルオキサセチン単剤の継続と比較して、ミアンセリンによるフルオキサセチンの増強の治療効果と忍容性を評価すること。 フルオキサセチン+ミアンセリン vs フルオキサセチンではフルオキサセチン+ミアンセリンが有意に改善 フルオキサセチン+ミアンセリン vs ミアンセリン切替えでは有意差なし	対象となった患者はフルオキサセチン単剤を使用していた患者である。その患者がフルオキサセチン継続群、ミアンセリン単剤群(厳密にはフルオキサセチンからミアンセリンへ切り替えた群)、そして、フルオキサセチンにミアンセリンを追加した併用群に分けられている。Statementに書かれていることは正しいものの、フルオキサセチン継続群を統制群として捉えた場合、併用群はフルオキサセチン単剤群と比較し有意に改善している。一方、ガイドラインの文脈ではミアンセリン単剤が統制群として併用群との比較について言及しているため、結果の解釈に不一致が生じている。	2	有り	記載内容に間違いがないので、変更なしとする。 修正なし。		

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
101	43	ECTの抑うつエピソード治療における有効性と安全性を示したメタ解析がある	The UK ECT Review Group 2003 PMID12642045	メタアナリシス	ECTの有効性と安全性をメタアナリシスによって検討 実刺激とシヤム刺激、ECTと薬物療法、そのほか手技の違いによって、抑うつ症状、認知機能障害、そのほかの転帰について検証。	メタアナリシスの対象となった各試験の対象患者の情報が明記されていないため、中等症・重症うつ病かどうか不明である点を指摘か？ あるいは認知機能障害に関する報告が少なくメタできていないあたりを指摘しているのか？	2	有り	記載内容に間違いはないので、修正はなし。ECTは主に中等症以上に実施するので、これもOKとする。 修正なし。		
102	43	米国の大規模な多施設共同研究 Consortium for Research in ECT (CORE) からの報告によれば、ECTには即効性と高い反応率・寛解率が期待され	Husain, et al. 2004 PMID15119910	Multicenter Study 部分的にRCT	[Abstract] Results: Of the 253 patients who entered the study, 86% (N = 217) completed the acute course of ECT. Sustained response occurred in 79% of the sample, and remission occurred in 75% of the sample (N = 253); 34% (85/253) of patients achieved remission at or before ECT #6 (week 2), and 65% (164/253) achieved remission at or before ECT #10 (weeks 3-4). Over half (54%; 136/253) had an initial first response by ECT #3 (end of week 1). Conclusion: ECT was associated with rapid response and remission in a high percentage of patients. ECT warrants early consideration in treatment algorithms for patients with MDD. Table 1. Psychotic 30.4% (77/253)	記載自体は間違いのないものの、精神病性の特徴を伴わないMDDを対象としているガイドラインの引用文献に、一定数精神病性の特徴を伴うMDDが含まれている点が指摘事項？	2	有り	対象の一部に精神病性の特徴を伴ううつ病が含まれていることを追記する。	米国の大規模な多施設共同研究 Consortium for Research in ECT (CORE) からの報告によれば、一部精神病性の特徴を伴ううつ病も含まれるが、ECTには即効性と高い反応率・寛解率が期待され	
103	43	自殺抑制効果がある。	Kellner et al. 2006 PMID17146008	Multicenter Study	[Abstract] Results: One hundred thirty-one patients (29.5%) reported suicidal thoughts and acts (score of 3 or 4) at baseline. Scores decreased to 0 after 1 week (three ECT sessions) in 38.2% of the patients, after 2 weeks (six ECT sessions) in 61.1%, and in 80.9% at the end of the course of treatment. Conclusions: Expressed suicidal intent in depressed patients was rapidly relieved with ECT. Evidence-based treatment algorithms for major depressive mood disorders should include dichotomization according to suicide risk, as assessed by interview. For patients at risk, ECT should be considered earlier than at its conventional "last resort" position.		1	有り			
104	43	かつて薬物療法への反応が悪い症例はECTへの反応も悪いと考えられていた時期があった (Sackeim et al. 1990)	Sackeim et al. 1990 PMID2341598	Prospective, naturalistic study	再発までの期間に関して同時回帰分析を実施、そのうちの一つのモデルがECT反応および反応後の薬物療法の評価を独立変数にしている。ECT前の薬物療法がより強力(=抗うつ薬の試行の回数が多い)であればあるほど再発の可能性が高くなるという方向で生存期間と関連していた。	左記の結果より、抗うつ薬の試行回数が多い=「薬物療法の反応が悪い」、ということがECTをした後の再発の多さ=「ECTへの反応も悪い」という解釈になって可能性が考えられる。 同じ年に出版されたPrudic 1990 PMID1970656のabstractにstatementに書かれてある文章と酷似した内容があった。引用を間違えた可能性あり。	2	有り	引用文献をPrudic 1990に変更する。	かつて薬物療法への反応が悪い症例はECTへの反応も悪いと考えられていた時期があった (Prudic et al. 1990)	
104		Sackeim H. A., Prudic J., Devanand D. P., et al., The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. J Clin Psychopharmacol 10, 96-104, 1990								Prudic J, Sackeim H. A., Devanand D.P., Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. Psychiatry Res 31, 287-296, 1990.	
105	43	最近の研究では薬物反応性が悪いことはECTの反応率を低下させないと報告されている	Heijnen et al. 2008 PMID19014754	open prospective study	Conclusion: In the present study sample, treatment failure with adequate pharmacotherapy with a TCA and lithium addition appears to be unrelated to outcome following subsequent ECT.		1	無し			

検証No.	記載ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアのコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容（ベア判定2のみ）	Statementの修正	備考
106	43	最近の研究では薬物反応性が悪いことはECTの反応率を低下させないと報告されている	Rasmussen., et al. 2007 PMID18052563	RCT	Treatment failure with anti-depressant medication does not predict acute remission status with ECT for nonpsychotically depressed patients.	薬物療法の失敗の有無がECTによる寛解率の予測因子ではなかった。	1	無し			
107	43	ただし薬物治療抵抗性うつ病はECTによる寛解後の再燃が多いとする研究もある。	Bourgon & Kellner 2000 PMID10735328	review	[Abstract] Medication resistance pre-ECT has been shown to predict relapse in two studies and highlights the need for more aggressive and effective treatment in this group.		1	無し			
108	43	最近のノルウェーからの報告（Moksnes, 2011）では1回目のECT後8週で32%、24週で47%の再燃あるいは再発を来している。	Moksnes 1991 PMID 22016123	retrospective study	[Result] 86 of 120(72%) suffered a relapse, 38 (32%) during the first two months and 56 (47%) within the first six months.		1	無し			
109	43	例えばECT後24週におけるプラセボ群、ノルトリプチリン単剤群、ノルトリプチリンとLi併用群の再燃率はそれぞれ84%、60%、39%であったとするRCTがある。	Sackeim et al. 2001 PMID11255384	RCT	[Abstract] Over the 24-week trial, the relapse rate for placebo was 84% (95% confidence interval [CI], 70%-99%); for nortriptyline, 60% (95% CI, 41%-79%); and for nortriptyline-lithium, 39% (95% CI, 19%-59%).		1	無し			
110	43	薬物療法での維持が困難な症例には維持ECTが推奨される。	Odeberg et al. 2008 PMID18695624	retrospective cohort study	Discussion-conclusion C-ECTの期間は、患者によっては適切な薬物療法を見つけるための時間を稼ぐことができ、C-ECTは、以前に薬物療法が無効であった多くの患者に対しても、再発することなく徐々に終了させることができる。	厳密に「推奨」はされていないものの、結論として、以前の薬物療法が無効であった患者に対しても再発をすることなくECTを終わらせることができるということが書かれている。	2	有り	「推奨」を「選択肢のひとつである」に変更。	薬物療法での維持が困難な症例には維持ECTが選択肢の一つとなる。	
111	43	明確に確立したスケジュールは示されていないが、例えば週1回からはじめ、翌月には2週に1回と徐々に間隔を開けていく方法がある。	Kellner 2006 PMID17146008	RCT	[Method] 第2相では1週間後に寛解を維持した患者をC-ECTまたはC-Pharm（リチウム-ノルトリプチリン）のいずれかに1対1で無作為に割り付けた。 第2相では4週間は週1回、8週間は隔週1回、2ヵ月間は月1回であった（6ヵ月間で合計10回のECTセッションが行われ、最終セッションは20週目に行われた）。		1	無し			
112	43	維持ECTはノルトリプチリンとLi併用による維持療法と同等の再燃予防効果を示した。一切の薬物療法なしに1〜2ヵ月に1回のECTで長期間寛解が維持できる症例があるので、過去に何度も薬物による維持療法に失敗している症例や、忍容性の面で抗うつ薬の使用自体が困難な症例では考慮すべきである。	Petrides et al. 2011 PMID21811083	review	維持ECTはノルトリプチリンとLi併用による維持療法と同等の再燃予防効果を示した。→ [Result] C-PHARMはリチウムとノルトリプチリンの併用療法であり、患者はC-ECT群と同じ間隔で評価された。 6ヵ月後の再発率は、C-ECT群で37.1%、C-PHARM群で31.6%と両群間に統計学的な差はなく、Sackeimら[11]による同様のデザインの研究で報告されたリチウムとノルトリプチリンの併用療法（39%）と同程度であり、ノルトリプチリン単剤療法（60%）およびプラセボ（84%）の報告よりもはるかに良好であった。 一切の薬物療法なしに1〜2ヵ月に1回のECTで長期間寛解が維持できる症例があるので、 →Patients in this arm received no psychotropic medications except for lorazepam or diphenhydramine on an as-needed basis.	ロラゼパムとジフェンヒドラミンを必要に応じて処方しているため「一切の薬物療法なしに」は不適切の可能性はある。「一切の抗うつ薬もしくは気分安定薬」などの表現の方が適切か。	2	有り	「一切の薬物療法なしに」を「抗うつ薬もしくは気分安定薬なしに」に変更する。	維持ECTはノルトリプチリンとLi併用による維持療法と同等の再燃予防効果を示した。抗うつ薬もしくは気分安定薬なしに1〜2ヵ月に1回のECTで長期間寛解が維持できる症例があるので、過去に何度も薬物による維持療法に失敗している症例や、忍容性の面で抗うつ薬の使用自体が困難な症例では考慮すべきである。	
113	43	維持ECTと維持薬物療法をどちらも行う考え方があり	Sackeim et al. 2009 PMID19581564	RCT	[abstract] Conclusions: ECTの有効性は抗うつ薬の追加により大幅に増加するが、そのような薬物は認知的副作用を軽減するか増加させるかにおいて異なる可能性がある。	単独の維持ECTもしくは単独の持続薬物療法をどちらも行う考え方のように受け取られるが、左記の記載ではECTに抗うつ薬の追加の有効性について言及されているため誤解が生じる可能性がある。	2	有り	「維持療法としてECTと薬物療法の併用を行う考え方があり」に変更する。	維持療法としてECTと薬物療法の併用を行う考え方があり	
114	43	その背景には、強力な維持療法と考えられる維持ECTやノルトリプチリンとLiの併用によるECT後の維持薬物療法も、いずれも単独では、再発と試験からのドロップアウトの合計が半年後に50%以上に及んだとする前掲の研究（Kellner et al, 2006）がある。	Kellner et al. 2006 PMID17146008	RCT	[abstract] Results: In the C-ECT group, 37.1% experienced disease relapse, 46.1% continued to have disease remission at the study end, and 16.8% dropped out of the study. In the C-Pharm group, 31.6% experienced disease relapse, 46.3% continued to have disease remission, and 22.1% dropped out of the study.		1	無し			

検証 No.	記載 ページ	Statement	引用文献	研究デザイン	引用文献の記載	ベアのコメント	ベア判定	福井大学の指摘	WGでの検討内容 (ベア判定2のみ)	Statementの修正	備考
115	43	ECTや強力な抗うつ薬治療を行っても寛解が維持できない場合において、ECTと抗うつ薬治療法の併用へ打開の道を求める期待感がある (Gagne 2000; Navarro 2008)。 GagneらのデータはECTと薬物療法を行う群と薬物療法単独による維持群との比較で2年後再発がない患者はそれぞれ93%と52%、5年後ではそれぞれ73%と18%であった。	Gagne et al. 2000 PMID11097961	A retrospective case-controlled approach	[abstract]-result: The cumulative probability of surviving without relapse or recurrence at 2 years was 93% for continuation ECT patients and 52% for antidepressant-alone patients. At 5 years, survival declined to 73% for continuation ECT patients, but fell to 18% for antidepressant-alone patients.		1	有り			
116	43	ECTや強力な抗うつ薬治療を行っても寛解が維持できない場合において、ECTと抗うつ薬治療法の併用へ打開の道を求める期待感がある (Gagne 2000; Navarro 2008)。	Navarro et al. 2008 PMID18515694	RCT	Results: Over 2 years of treatment in elderly, psychotic, unipolar depressed ECT (plus nortriptyline) remitters, the mean survival time was significantly longer in the combined ECT plus nortriptyline subgroup than in the nortriptyline subgroup. No differences were observed between treatments with regard to tolerability.		1	無し			
117	43	このような背景からLisanbyら (Lisanby 2008) は再燃再発予防のために薬物療法とECTを柔軟に組み合わせる治療戦略 (STABLE intervention) を提案している。	Lisanby et al. 2008 PMID18708943	RCT	[abstract]-introduction ECTスケジュールを個別化する新しい患者中心のアプローチとして、STABLE (Symptom-Titrated, Algorithm-Based Longitudinal ECT) が提案されている。STABLEでは、ECTスケジュールは症状の変動に適応し、ECTを必要としない患者への過剰治療を防止し、厳格な投与スケジュールでは再発した可能性のある患者の反応を回復させる。		1	有り			
118	43	APAガイドライン 2010はエビデンスが十分とはいえないとした上で、再燃再発の可能性を減らすためにも考慮すべき治療オプションであると明記している。	APA 2010	guideline		APAの継続期 (p56) や維持期 (p57) の治療には併用について明記されていない。ECT単独の維持療法は勧められている。P68の左下の段落Older ageのmaintenanceにECTとノルトリプチリンは効果あったと記載あり	2	有り	記載が確認できない。一執筆者に確認の上、削除。	削除	執筆者に確認。
119	43	逆にthe National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for depression (NICE) では、両者の併用がECT単独よりも優れているという証拠は不十分であるとして、積極的な推奨を避けており (TA59 Guidance on the use of electroconvulsive therapy 4.1.3) 見解が分かれている。	NICE 2003	guideline	ECTと薬物療法の併用はECT単独より優れていることは示されなかったが、薬物療法が有益であるかどうかを示すにはRCTの期間が不十分であった。(4.1.3) ECTと薬物療法の併用は薬物療法単独よりも有効かもしれないが、証拠は決定的ではない。(4.1.4) 委員会は、電気けいれん療法 (ECT) の効果が短期間を超えて持続するか、またはうつ病の維持療法として現在利用可能な薬物療法よりも有益であるかを支持する決定的な証拠はないと考察。(4.3.7)	4.1.3は対象疾患がうつ病であることが明確でない。4.1.4では薬物療法単独か、併用かとの間で言及。つまり、ECT単独と併用との間での検討については言及されていない。4.3.7も短期以外の維持は効果を明示していない。	2	有り	対象がうつ病と限定されていない。	削除	
120	44	薬物療法の場合は、海外で長い歴史を持つ抗うつ薬であっても、国内臨床試験を経て初めて上市される。ましてや、精神療法の場合、他国で開発されたEBPTが、文化社会背景、歴史、風土が異なる日本においても有効であるという保証はない。今後の日本からのエビデンスを期待したい。	Fujisawa et al. 2010 PMID20529252	RCT	Introduction 日常診療におけるCBTの提供が不十分なのは、日本人のうつ病患者においてCBTが経験的に支持されていないことが大きな原因である。CBTのモデルと治療構成要素は、ほとんどが西洋のうつ病の概念に基づいて開発されたものであり、CBTの有効性を示した研究のほとんどは欧米で実施されたものである[2,3]。	直接的な引用は見当たらないが、意図としては西洋の概念に基づき開発され、その検証は欧米で行われている記述から「精神療法の場合～保証はない。」という記載になったと考えられる。	2	有り		引用を削除。	