

行動制限最小化認定看護師等による介入研究

倫理審査の手順について

社会精神保健研究部で 30 施設共同研究用の倫理審査申請書を作成

国立精神・神経医療研究センター 倫理委員会

申請書類提出 2012 年 1 月 31 日, 承認時期予定 2012 年 3 月末

承認後, 研究協力者に承認を得た申請書を送ります

各共同研究機関はそれぞれに倫理審査を行う必要があります。

貴院で倫理審査を行う場合

NCNP 倫理委員会で承認を得た申請書を参考に, 貴院での倫理審査手続きを進めてください。

NCNP に倫理審査を依頼する場合

社会精神保健研究部よりお送りする「倫理審査申請依頼書」および「倫理審査申請書類」に必要事項を記入し, 院長の押印を得たうえで, 期日までに郵送してください。

(注意: 申請書類の 2 を厳守してください。遅れると約 1 ヶ月先延ばしになります)

平成 23 年 12 月 6 日

「行動制限最小化認定看護師等による介入研究」における 研究成果の発表に関して

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 杉山直也
日本精神科看護技術協会 吉浜文洋
国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 伊藤弘人

介入研究終了後における研究成果の発表に関して、以下の通りにいたしたく存じます。ご理解、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

記

研究成果の発表に関して、以下の通りとする

1. 各施設のデータ

- 各病院は、年度ごとに厚生労働科学研究報告の資料作成（A4 1 枚程度）を行うこととする
（なお、報告にかかるフォーマットは社会精神保健研究部より連絡する）
- 各病院は、自施設でのデータに関する発表（口頭，論文を含む）を行うことを前提とする
- ただし、以下の条件において発表および論文化されない場合、社会精神保健研究部において行うこともある
 - a. データ回収終了後、1 年以内に各病院にて論文にとりかからない場合
 - b. 論文化を予定しない場合
 - c. 認定看護師を含めた病院スタッフの許可がある場合

2. 全施設のデータ

- 主要研究者（倫理委員会に掲載されている研究者）は、全施設データの初回の発表および論文化を担うものとする
- 厚生労働科学研究報告による公表については、これを最優先とする

以上

フィンランドにおける卒後教育プログラムについて

-e-Learning による ePsychNurse.Net の開発-

研究協力者 三宅美智 東海大学健康科学部看護学科 助教

ヨーロッパでは EU 加盟国において、初期の職業訓練から、専門家(大学レベル)の職業訓練を国際化し、ヨーロッパでの職業訓練のシステムと実践の質を向上させることを目的として Leonardo da Vinci Project に取り組んでいる。特に、精神科病院にて、不穏な患者に、質の高い、十分に倫理的で、治療効果のある介入を、看護師が行えるようになることで隔離拘束が最小限になることを目的としている。そのために、各国の現存の教育プログラムの把握と同時に、統一した ePsychNurse.Net という教育プログラムの開発をフィンランドの University of Turku が行い、現在各国で導入され、その効果測定が進行中である。

日本では統一した卒後教育プログラムはない。今回、ヨーロッパにおける卒後教育に関する取り組みを紹介することにより、日本での精神科看護における卒後教育を検討するための一助になると考え、ここに報告する。

研究協力者氏名	所属施設名及び職名
(あいうえお順)	
末安民生	
天理医療大学	医療学部看護学科 教授
早川幸男	
日本精神科看護技術協会	専務理事
吉浜文洋	
神奈川県立保健福祉大学	看護学科 教授

ことで隔離拘束が最小限になることを目的としている。そのために、各国の現存の教育プログラムの把握と同時に、統一した ePsychNurse.Net という教育プログラムの開発をフィンランドの University of Turku が行い、現在各国で導入され、その効果測定が進行中である。

日本では統一した卒後教育プログラムはない。今回、ヨーロッパにおける取り組みを報告することにより、日本での精神科看護の卒後教育を検討するための一助になると考える。

A. はじめに

ヨーロッパでは EU 加盟国において、初期の職業訓練から、専門家(大学レベル)の職業訓練を国際化し、ヨーロッパでの職業訓練のシステムと実践の質を向上させることを目的として Leonardo da Vinci Project に取り組んでいる。特に、精神科病院にて、不穏な患者に、質の高い、十分に倫理的で、治療効果のある介入を、看護師が行えるようになる

B. ePsychNurse.Net の概要

この教育プログラムは、精神科病院での不穏患者の管理に際し、質の高い、十分に倫理

的な、治療効果の高い介入に焦点をあてている。倫理的で高度な技術をもって制限的な介入を行うための、看護師の知識と技術が向上することにより、隔離拘束を最小限にすることを目的とする。この教育プログラムの特徴の1つはWEB上で学ぶことができることである。また、学習は問題提起型で、個々の看護師のニーズに満足行くように調整することができる。このコースには、法的、倫理的問題、自己洞察、チームワーク、患者を巻き込んだ問題解決への気づきを高めることに関連した教材からなる。その教材は6つのユニットからなり、以下のテーマが設定されている。

ユニット1 不穏患者の管理に関する法的側面
 ユニット2 不穏患者のケアに関する倫理的側面

ユニット3 患者の不穏行動に関与する内的外的要因

ユニット4 不穏エピソードに際し、自己洞察と対人関係の役割についての理解

ユニット5 不穏患者の管理に際し、チームワークの意味

ユニット6 知識と実践の統合

さらにこの教育プログラムの特徴として、開始から終了まで受講生を大学院修了以上のチューターが担当し、メールや掲示板を利用して、受講の進行や受講内容の理解を助けるために指導するシステムが挙げられる。

C. ePsychNurse.Net の基礎となる概念

ePsychNurse.Net の教育プログラムの作成において、基礎となっている概念はGibbsの提唱するリフレクティブサイクルである。

リフレクティブサイクルは図1に示したよ

うに、①What happened? (記述・描写) ②What were you feeling? (感情) ③What for you was good and bad about the experience? (評価) ④What sense can you make of the situation? (分析) ⑤What else could you have done in the situation? (総合) ⑥If the situation arose again, what would you do? (行動計画) の6つのステージから構成されている。最初に自分自身で振り返りたいと思う印象深い場面や、他者と共有したい場面について、解釈を加えずに描写する。次にその場面で体験している感情について振り返り、自分自身の内面で何が起きているかを考察する。その後、評価ではその出来事のなかで、何がよくて、何がよくなかったのか、自分自身に問いかける。さらに分析では、評価で自分自身に問いかけた内容に対する答えや、取り上げた場面で何が起きていたのかを探求する。次の統合の段階ではこれまでに探求した内容を基に、さらにより多くの情報から新たな視点を見出す。最後に行動計画の段階では、今後同じ場面に出会った場合に、どのような行動を取るのかを計画する。

このようなリフレクティブサイクルを基礎とすることにより、より学習効果の高いプログラムの作成を目指している。

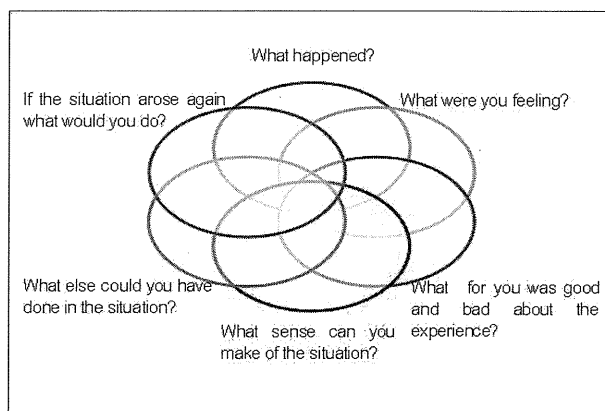


図1 reflective cycle (based on Johns 2004)

D. ePsychNurse.Net の詳細

先に述べたが ePsychNurse.Net は 6 つのユニットから構成されている。ユニットごとのテーマに基づいて、音声付きのパワーポイントの資料、教材、参考文献、ヴァーチャル患者を使用して学習する。ユニット 1、2 では主に基本的理論の学習、ユニット 3 ではリフレクティブサイクルにおける記述・描写、感情にあたる、自分自身が体験した場面の詳細な描写、ユニット 4、5 ではリフレクティブサイクルにおける、評価、分析にあたる、場面における詳細な振り返りと対応策の検討、ユニット 6 ではリフレクティブサイクルにおける総合、行動計画にあたる、ヴァーチャルペイシエントを用いた実践と学習した知識の統合という流れで学習が進められる。

受講期間中は 1 人のチューターが担当者となり、1 対 1 の指導を行う。また、場面の共有や対応策の検討の際には、掲示板を用いて、他の受講生と学習内容の共有や、より深い理解のために交流を持つことができる。

WEB 上で学習する利点として、所属する組織と関係のない人間関係のなかで、臨床で起きていることについて、振り返りを行いやすいという点が挙げられている。暴力的な場面に巻き込まれた場合、看護師は自分を責めることが多いため、臨床ではそのような感情を言葉にすることが難しい。WEB 上でそれらの感情を他の受講生と共有することにより、受講生の自尊感情を傷つけることなく、暴力的場面の振り返りを行うことにつながるのである。

また、ヴァーチャルペイシエントを使用した学習方法では、1 つの場面に対して、どのような対応を行うかいくつかの対応方法が

選択肢として設定されており、受講生がそれを選択しながら、学習を進めていく。選択肢を間違えた場合には、何故その対応を選択したのか振り返り、さらにその場面に合った正しい対応を理解できるまで、チューターが指導するシステムとなっている。

フィンランドでは集団に対して 1 人の講師が研修を行うよりも、チューター制により 1 対 1 の指導体制をとることにより、より高い学習効果があるという結果が得られている。

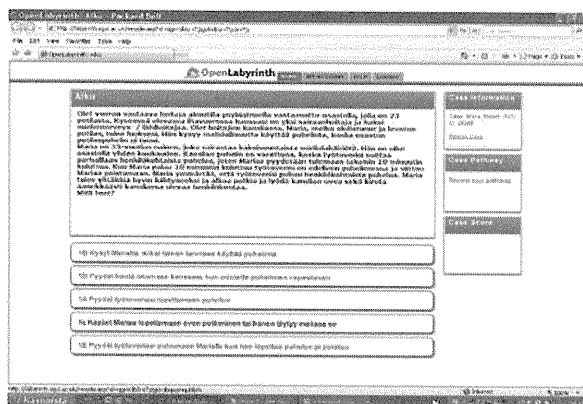


図 2 バーチャルペイシエント WEB 画面

E. ePsychNurse.Net の今後

フィンランドと日本では、医療体制や教育体制に違いがあり、ePsychNurse.Net がそのまま導入できるとは限らない。しかしながら、e-Learning による教育プログラムは 1 対 1 の指導を可能にし、さらに研修会場までの受講生の交通費用や研修開催費用の削減につながり、効率的かつ合理的であるとフィンランドでは考えており、実際に効果をあげている。

また ePsychNurse.Net は Leonardo da Vinci Project に参加するヨーロッパ諸国 13 カ国で導入され、効果の検証が予定されている。すでに導入されているフィンランドでは、受講生が不穏患者にどのように対応するの

か話し合われた内容の分析から、隔離拘束に替わる対応方法について明らかにする研究が進められている。それらの内容を基に、さらなる教育プログラムの精練に努めている。ePsychNurse.Net の教育プログラムは単に受講生の介入技術の質の向上だけではなく、受講生が学習し、さらに新たに生み出す対応方法の蓄積、その内容分析により、さらなる対応方法の質の向上を可能にする。つまり常に発展し続けるシステムとなっていると言える。日本においても、このような発展的な教育プログラムのシステム開発が求められるのではないかと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし

(文献)

田村由美,津田紀子:リフレクションとは何か.
看護研究.41(3),171-18

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hatta K et al.	A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone.		(投稿準備中)		
泉田信行 他	隔離室入室期間の人的資源投入量の検討. コストおよび行動制限最小化の視点から.	精神医学	(投稿中)		
野田寿恵 他	精神保健福祉資料(630 調査)を用いた隔離・身体拘束施行者数の分布.	精神医学	(印刷中)		



(厚生労働科学研究費補助金 研究報告書 別冊)

平成 23 年度厚生労働科学研究費 障害者対策総合研究事業 (精神障害分野)

精神科救急医療における適切な治療法とその有効性等の評価に関する研究

平成 23 年度総括・分担報告書

研究代表者 伊藤 弘人

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版 地	出版 年	ページ

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hatta K et al.	A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone.		(投稿準備中)		
泉田信行 他	隔離室入室期間の人的資源投入量の検討. コストおよび行動制限最小化の視点から.	精神医学	(投稿中)		
野田寿恵 他	精神保健福祉資料 (630 調査) を用いた隔離・身体拘束施行者数の分布.	精神医学	(印刷中)		

注) 以下の添付はありません。

「泉田信行他 隔離室入室期間の人的資源投入量の検討. コストおよび行動制限最小化の視点から。」

Title: A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone

Authors: Kotaro Hatta^{a,*}, Taro Otachi^b, Yasuhiko Sudo^c, Hironori Kuga^d, Hiroshi Takebayashi^e, Hideaki Hayashi^f, Ryusuke Ishii^g, Masataka Kasuya^h, Tatsuro Hayakawaⁱ, Fumiyoshi Morikawa^j, Kazuya Hata^k, Mitsuru Nakamura^l, Chie Usui^a, Hiroyuki Nakamura^m, Toyoaki Hirataⁿ, Yutaka Sawa^o,
for the JAST study group

^a Department of Psychiatry, Juntendo University Nerima Hospital, Tokyo, Japan

^b Department of Psychiatry, Gunma Psychiatric Medical Center, Isezaki, Japan

^c Department of Psychiatry, Tosa Hospital, Kochi, Japan

^d Department of Psychiatry, National Hospital Organization Hizen Psychiatric Center, Yoshinogari,
Japan

^e Department of Psychiatry, Saitama Prefectural Psychiatric Hospital, Ina-machi, Japan

^f Department of Psychiatry, Chiba Psychiatric Medical Center, Chiba, Japan

^g Department of Psychiatry, Ibaraki Prefectural Tomobe Hospital, Kasama, Japan

^h Department of Psychiatry, Tokyo Musashino Hospital, Tokyo, Japan

ⁱ Department of Psychiatry, International Medical Center of Japan Kounodai Hospital, Ichikawa,
Japan

^j Department of Psychiatry, Asahikawa Keisenkai Hospital, Asahikawa, Japan

^k Department of Psychiatry, Hokuto Clinic Hospital, Osaka, Japan

^l Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Toshima General Hospital, Tokyo, Japan

^m Department of Environmental and Preventive Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan

ⁿ Department of Psychiatry, Shizuoka Psychiatric Medical Center, Shizuoka, Japan

^o Department of Psychiatry, Sawa Hospital, Osaka, Japan

Corresponding author:

Kotaro Hatta, M.D.,Ph.D.

Department of Psychiatry

Juntendo University Nerima Hospital

Takanodai 3-1-10, Nerima-ku, Tokyo 177-8521, Japan

Tel: +81-3-5923-3111; Fax: +81-3-5923-3217

E-mail: khatta@juntendo.ac.jp

Sources of support:

Government support: grants from the Ministry of Health, Welfare, and Labor of the Japanese

Government (Intramural Research Grant for Neurological and Psychiatric Disorders of NCNP, 20B-8 and Comprehensive Research on Disability Health and Welfare, H23-008).

Pharmaceutical and industry support: none

ABSTRACT

We examined whether augmentation with olanzapine would be superior to increased risperidone dose among acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone. We performed a rater-blinded, randomized controlled trial at psychiatric emergency sites. Eligible patients were newly admitted patients with acute schizophrenia. Early response was defined as Clinical Global Impressions-Improvement Scale score ≤ 3 following 2 weeks of treatment. Early non-responders were allocated to receive either augmentation with olanzapine (RIS+OLZ group) or increased risperidone dose (RIS+RIS group). The 78 patients who completed 2 weeks of treatment were divided into 52 early responders to risperidone and 26 early non-responders to risperidone (RIS+OLZ group, $n=13$; RIS+RIS group, $n=13$). No difference in the achievement of $\geq 50\%$ improvement in Positive and Negative Syndrome Scale total score was observed between RIS+OLZ and RIS+RIS groups. Although time to treatment discontinuation for any cause was significantly shorter in the RIS+RIS group (6.8 weeks [95% confidence interval, 5.2-8.4]) than in early responders to risperidone (8.6 weeks [7.9-9.3]; $P=0.018$), there was no significant difference between the RIS+OLZ group (7.9 weeks [6.3-9.5]) and early responders to risperidone ($P=0.37$). Secondary outcomes justify the inclusion of augmentation arms in additional, larger studies comparing strategies for early non-responders.

Keywords

Add-on; Combination; Polypharmacy; Antipsychotic; Emergency; Clinical trial

1. Introduction

As a strategy for antipsychotic treatment of schizophrenia, monotherapy is clearly optimal when both effective and tolerated. When a patient fails to respond to an adequate dose of an antipsychotic, the alternatives include switching, administering a higher dose (above the licensed dose), polypharmacy, or clozapine. Clozapine is the only option with established efficacy. However, clozapine is less manageable than other antipsychotics, because the frequency of clozapine-induced agranulocytosis is relatively high. Other options therefore need to be comprehensively evaluated.

A substantial proportion of schizophrenia patients are receiving more than one antipsychotic (Edlinger et al., 2005; Correll et al., 2008). The problem currently is that the degree of polypharmacy being practiced seems far in excess of the supporting data (Kane and Leucht, 2008). In a systematic review of 19 randomized studies, the pooled odds ratio suggested a small effect favoring combination treatment, and positive effects appear to have been associated with studies using clozapine combinations (Correll et al., 2009). However, clozapine is not tolerated by some patients. Studies combining non-clozapine second-generation antipsychotics with each other and with the first-generation antipsychotics utilized most in clinical practice are thus required (Correll et al., 2009). Kolter et al. (2004) indicated no significant differences in changes to positive or negative symptomatology between patients receiving a combined regimen of olanzapine with sulpiride augmentation and patients receiving olanzapine monotherapy among chronic schizophrenia patients unresponsive to olanzapine. Kane et al. (2009) reported that addition of aripiprazole to either risperidone or quetiapine in 323 patients showed no efficacy over placebo added to either risperidone or quetiapine. In contrast, Essock et al. (2011) reported that patients assigned to a switch to monotherapy displayed shorter times to all-cause treatment discontinuation than those assigned to remain on polypharmacy. These studies were indicators of what could happen with antipsychotic combinations in chronic-phase patients. In acute-phase patients, however, randomized controlled trials of second-generation antipsychotic combinations have not yet been reported.

In emergency and acute-phase wards, not all patients respond to antipsychotic monotherapy, and we are often faced with difficulties in managing psychotic and aggressive patients. As early

non-response to a standard dose of risperidone (≤ 6 mg) can predict subsequent response (Kinon et al., 2010; Hatta et al., 2011), taking measures to improve outcomes among early non-responders to risperidone is reasonable. We therefore prospectively examined whether augmentation with olanzapine would be superior to increasing the risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone. The present study was performed with emergency-based, newly admitted patients without support from pharmaceutical companies, reflecting real-world practice.

2. Methods

2.1. Setting and participants

Of the 63 psychiatric emergency wards authorized by the Japanese government, 18 (29%) participated in the present study. These wards were located all over Japan, and were responsible for local emergency cases. Most admissions to these hospitals represented behavioral emergencies and approximately 60% were brought in by the police. All were involuntary admissions as an immediate danger to themselves or others, according to the 1995 Law Concerning Mental Health and Welfare for the Mentally Disabled. Details of the clinical setting are described elsewhere (Hatta et al., 1998). According to government policies, psychiatric emergency services have been expanded in both metropolitan and local areas over the last 16 years. The quality of sites and patients in the present study was therefore homogenous. This activity was conducted by the Japan Acute-phase Schizophrenia Trial (JAST) study group (Hatta et al., 2009, 2011).

During the study period, between July 1 and October 31, 2010, a total of 786 patients were admitted and assessed for eligibility. Eligible patients were 18-64 years old, newly admitted as emergency cases, and meeting the criteria of the DSM-IV-TR for schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. Patients with obvious complications such as liver dysfunction, renal dysfunction, heart failure, respiratory failure, or diabetes mellitus were excluded, as were patients who were pregnant or who wanted to become pregnant.

2.2. Study design

All study protocols were approved by the institutional review board at each site, and written informed consent was obtained from patients or their legally authorized representatives. Patients who refused oral medication were initially treated with injections. After resolution of agitation, the investigators informed patients orally and in writing about the trial, and invited them to participate.

Patients were treated with flexible-dose oral risperidone for 2 weeks, then divided according to the Clinical Global Impressions-Improvement Scale (CGI-I) (Guy, 1976) into early responders (CGI-I score ≤ 3) and early non-responders (CGI-I score ≥ 4). Early responders to risperidone continued with risperidone therapy, whereas early non-responders to risperidone were randomized using the sealed envelope method in a rater-blind manner to either continue on risperidone at an increased dose (RIS+RIS) or to receive risperidone with addition of olanzapine (RIS+OLZ) for the next 8 weeks. For randomization, we referred to a random number table, with sequentially numbered, opaque, sealed envelopes used to conceal the allocation sequence.

The initial dose of risperidone was 3 mg/day. Doses were subsequently increased or decreased at the discretion of the treating psychiatrist. During the first 2 weeks, the maximum dose of risperidone was 6 mg/day. During the next 8 weeks, the dose of risperidone was allowed to reach 12 mg/day for the RIS+RIS group, while the maximum doses of risperidone and olanzapine were 6 mg/day and 20 mg/day, respectively, for the RIS+OLZ group, considering dose equivalency (Kane et al., 2003). Use of benzodiazepines was allowed and documented. Use of valproate as a mood stabilizer was also allowed and documented. However, use of other mood stabilizers and antidepressants was not permitted. Use of anticholinergic drugs was also not allowed unless acute extrapyramidal side effects appeared.

2.3. Procedures

Before starting the trial, site-coordinators were trained to assess outcomes as raters. All site-coordinators were experienced psychiatrists. A training video was used to train raters in assessment of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1991). The primary

outcome measure was a $\geq 50\%$ improvement in PANSS total score by 10 weeks.

Efficacy outcomes consisted of PANSS, CGI-I (1, very much improved; 2, much improved; 3, minimally improved; 4, no change; 5, minimally worse; 6, much worse; and 7, very much worse), and the Global Assessment of Functioning (GAF) (Jones et al., 1995). Safety and tolerability outcomes were determined based on vital signs, weight, laboratory data, electrocardiography (ECG), and the Drug-induced Extrapyrimal Symptom Scale (DIEPSS), which includes parkinsonism, akathisia, dystonia, and dyskinesia (Inada, 1996). Data including PANSS, CGI, GAF, vital signs, weight, laboratory data, ECG, and DIEPSS were collected on admission and every 2 weeks thereafter. Data were also collected at the time of discontinuation of the allocated treatment. Sexual side effects were recorded when reported by patients, and sedation was recorded when described by patients as an aversive subjective experience or when observed. Raters did not work on the wards involved in the study, were not involved with treatment, and were blinded to the drug assignments of early non-responders to risperidone. The tested drug was discontinued when the treating psychiatrist judged the efficacy of the drug to be insufficient, when the treating psychiatrist judged side-effects of the drug to be intolerable, or when the patient reported non-adherence. Before a judgment of insufficient efficacy could be made, the drug dosage was increased to the maximum. Another outcome measure was treatment discontinuation for any cause.

2.4. Statistical analysis

Differences between categorical variables in patient demographics and clinical characteristics were calculated using Fisher's exact test. Differences between sequential variables were calculated using the unpaired t test (with Welch correction if applicable). If data were not sampled from Gaussian distributions, a non-parametric test (Mann-Whitney test) was used. Mean improvement in the PANSS total score was calculated as $100 \times (\text{baseline score} - \text{week } \times \text{ score}) / (\text{baseline score} - 30)$ (Leucht et al., 2009). Kaplan-Meier curves were used to estimate the probability of treatment discontinuation at 10 weeks. Statistical analyses were performed using SPSS version 17.0J software (SPSS, Tokyo, Japan). All statistical tests were two-tailed. Values of $P < 0.05$ were regarded as

statistically significant.

In our previous randomized clinical study, 9% of early non-responders to risperidone staying on risperidone subsequently achieved $\geq 50\%$ response (Hatta et al., 2011). No previous data are available regarding the rate of response to adding olanzapine among early non-responders to risperidone. Suzuki et al. (2008) reported that 17 patients with treatment-refractory schizophrenia who failed to respond to sequential monotherapy with olanzapine, quetiapine and risperidone were subsequently treated using combination therapy with olanzapine plus risperidone for ≥ 8 weeks. Of these, seven responded according to the primary endpoint, four showed sufficient improvement to be discharged from hospital, and six patients showed no response. That open-label study thus found that 11 of 17 patients (65%) with treatment-refractory schizophrenia were full or partial responders to combination therapy comprising olanzapine plus risperidone. Accordingly, we assumed that subsequent response among early non-responders to risperidone by increasing the dose (RIS+RIS group) would be 9%, and that subsequent response among early non-responders to risperidone by addition of olanzapine to risperidone (RIS+OLZ group) would be 60%. The statistical power was set as power = $1-\beta = 80\%$, and sensitivity as $\alpha = 5\%$ to enable detection of differences in the effects of the augmentation strategy. Power analysis consequently set the required number of patients at 13 patients per group.

This study is registered in the UMIN Clinical Trials Registry (number: UMIN000003531; <http://vwww.umin.ac.jp/ctr>).

3. Results

The trial profile is shown in Figure 1. Eighty-eight patients were enrolled and started on risperidone treatment. The rate of study participation among eligible patients was 23% (88/389). Two patients withdrew consent, and 8 patients discontinued risperidone treatment due to a lack of efficacy before the end of the first 2 weeks. Data from these patients were not included in the final analysis. A total of 78 patients thus completed 2 weeks of treatment. Mean age was 39.5 years (standard deviation (SD), 11.9 years), and 49% (38/78) were men. Sixty of the 78 patients were

enrolled at the time of emergency admission. The remaining 18 patients were enrolled within 3 days after admission, during which time only haloperidol injections were given. The median interval before enrolment was 0 days. Diagnoses were as follows: schizophrenia/schizophreniform disorder, 94% (73/78); and schizoaffective disorder, 6% (5/78). Six patients (7%) showed comorbidities of substance dependence, involving alcohol in all cases. Antipsychotic-naïve patients comprised 40% (35/78), while haloperidol injection had been received prior to enrolment in 20% (18/78). Mean CGI-S score was 5.6 (SD, 0.8), and mean PANSS total score was 106.2 (SD, 24.3). Mean PANSS subscale scores were as follows: positive scale, 29.5 (SD, 7.3); negative scale, 23.9 (SD, 9.1); general psychopathology scale, 52.8 (SD, 13.0); and PANSS-excitement component (PANSS-EC), 18.0 (SD, 6.1). Mean GAF score was 20.6 (SD, 7.9). Mean body mass index was 22.5 (SD, 3.9).

The 78 patients were first divided into early responders to risperidone ($n = 52$, 67%), and early non-responders to risperidone ($n = 26$, 33%), according to the CGI-I score at 2 weeks, as mentioned in the Study design (2.2.). Baseline characteristics of early responders to risperidone and early non-responders are listed in Table 1. No significant differences in each item were found between groups, although the proportion of antipsychotic-naïve patients tended to be higher among early responders to risperidone than among early non-responders.

Mean CGI-I scores at 2 weeks in early responders and early non-responders to risperidone were 2.3 (SD, 0.6) and 4.5 (SD, 0.7), respectively. Mean improvements in PANSS total score between baseline and at 2 weeks in early responders and early non-responders to risperidone were 52.2% (SD, 18.7) and -11.7% (SD, 26.9), respectively.

Among early non-responders to risperidone, 13 patients were allocated to continue receiving risperidone alone (RIS+RIS group), and the remaining 13 patients were allocated to receive risperidone augmented with olanzapine (RIS+OLZ group). Baseline characteristics of patients were much the same between the RIS+RIS and RIS+OLZ groups (Table 2). In the RIS+RIS group, previous antipsychotics taken by patients who were not on their first episode were as follows: risperidone, 2 patients; aripiprazole, 2 patients; haloperidol, 2 patients; fluphenazine, 1 patient; and unknown, 2 patients. Those taken by patients in the RIS+OLZ group were as follows: risperidone, 2