

精神病性障害急性期薬物療法に関する 精神科救急医療現場の多施設共同ランダム化臨床試験

研究分担者 八田耕太郎 順天堂大学医学部附属練馬病院 先任准教授

研究要旨

目的：本研究では、抗精神病薬への早期反応不良例に対する方略として、抗精神病薬の切替えと併用のどちらが有効かについて検証を試みた。

研究方法：デザインは、多施設共同評価者盲検ランダム化臨床試験（RCT）である。実施機関は、精神科救急学会所属の精神科救急入院料病棟 13 病院、対象は精神科救急入院する統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害の患者（DSM-TR 295.xx）とした。順天堂大学倫理委員会および各施設の倫理委員会で承認を受け、インフォームド・コンセントを得て実施した。平成 24 年 5 月から平成 25 年 6 月 30 日を症例登録期間とし、各症例を 12 週間観察した。入院時、リスペリドン（RIS）またはオランザピン（OLZ）を投与開始し、2 週後に反応良好例（CGI \leq 3）はそのまま継続した。一方、反応不良例（ENR, CGI \geq 4）はもう一方の抗精神病薬に切替えあるいは併用のランダム割付けをしてさらに 10 週間観察した。

結果：登録症例は 156 例であった。RIS に対する ENR、および OLZ に対する ENR のうち、併用群は切替群より PANSS 総点の 40%以上改善例が多かったが有意差には至らなかった（RIS に対する ENR:切替 8%vs.併用 29% $P=0.33$; OLZ に対する ENR:切替 25%vs.併用 50% $P=0.38$ ）。しかし、PANSS 総点の推移では、OLZ に対する ENR で併用群が切替群より改善に優る傾向を示した（ $P=0.070$ ）。治療中止までの時間は、それぞれ併用群と切替群とで直接的な有意差は検出できなかった。しかし、RIS に対する ENR では、併用群より切替群が間接的に優り（対早期反応良好群：切替 $P=0.19$ ，併用 $P=0.050$ ）、OLZ に対する ENR では、切替群より併用群が間接的に優った（対早期反応良好群：切替 $P=0.008$ ，併用 $P=0.20$ ）。

まとめ：これらの結果は、単剤治療にこだわるなら、まず RIS で開始して早期反応不良なら OLZ に切替える方法が合理的ということになる。一方、広範囲な症状を最初から標的にするなら、OLZ で開始して早期反応不良なら RIS を加える方法が合理的ということになる。精神科救急医療ガイドラインの改訂を目指した現場の RCT により、早期治療反応不良例に対する方策のエビデンスは着実に蓄積されつつある。これらの成果を精神科救急医療ガイドラインの次の改訂版に盛り込む。

研究協力者

竹林宏（埼玉県立精神医療センター）
中瀬玲子（三重県立こころの医療センター）
白井豊（兵庫県立光風病院）
直江寿一郎、森川文淑（旭川圭泉会病院）
伊藤新（薫風会山田病院）
澤温（さわ病院）
須藤康彦（土佐病院）
片山成仁（成仁病院）
中村真人（成増厚生病院）
橋本喜次郎、久我弘典、豊見山泰史（国立病院機構肥前精神医療センター）
中村満、奥村正紀（東京都保健医療公社豊島病院）
糟谷将隆（東京武蔵野病院）
畑和也（ほくとクリニック病院）
榎戸芙佐子（福井県立病院こころの医療センター）
平田豊明（静岡県立こころの医療センター，千葉県精神科医療センター）
大館太郎（群馬県立精神医療センター）
三澤史斉、山下徹（山梨県立北病院），
石井竜介（茨城県立こころの医療センター）
藤田潔（桶狭間病院 藤田こころケアセンター）
阿部貴之（千葉県精神科医療センター）
川畑俊貴（京都府立洛南病院）

A．研究目的

国民に良質の精神医療を提供する上で、高品質の均霑化、特にその中核となる薬物療法のガイドラインは必須である。しかし、統合失調症の救急・急性期薬物療法については、理想的なデザインを実施することの現場的困難さから、製薬会社をスポンサーとしない良質な研究成果はわずかである。このため、われわれは2007年から精神科救急医療現場の多施設共同研究ネットワーク(Japan Acute-phase Schizophrenia Trial [JAST] study group)を構築し、統合失調症の急性期薬物療法における未解決課題のランダム化臨床試験(RCT)を実施しており、精神科救急医療ガイドラインの次の改訂(第3版)を目指している。これまで、抗精神病薬への反応不良が2週間程度で予測できることを示し

(Hatta et al. 2011) その時点で併用に転じる方が、そのまま同じ薬剤を単剤で継続するより治療中止に至る割合が少ないことも国際的に初めて実証した(Hatta et al. 2012)。また、Kinonら(2010)は、早期反応不良例に対して、そのまま同じ薬剤を単剤で継続するより、別の抗精神病薬に切替える方が、治療中止に至る割合が少ないことを国際的に初めて実証した。そこで、抗精神病薬への早期反応不良例に対する方略として、抗精神病薬の切替えと併用のどちらが有効か?という臨床疑問が生じる。この点を本研究で検証した。

B．研究方法

1. 試験デザイン

一重盲検(評価者) 無作為、2群比較試験

2. 対象

以下に示す選択基準を満たし、文書にて本研究参加に同意を得た患者とする。同意については、本人から得ることを原則とするが、対象患者が病識・判断能力の低下ゆえに精神科救急入院する特質上、必ず法的代諾者(精神保健福祉法における保護者または扶養義務者)から得た。

(1) 選択基準: 18歳以上 65歳未満の急性精神病状態(初発・再燃とも可)で入院する患者(DSM- : 295.xx に該当する患者...統合失調症、統合失調症様障害、失調感情障害)

(2) 除外基準:

- 1) 重篤な肝機能障害、腎機能障害、心・肺機能障害を有する患者
- 2) 糖尿病に罹患あるいは既往のある患者
- 3) 妊婦・授乳婦または研究期間中に妊娠を希望している患者

3. 目標症例数および投与薬・投与期間

目標症例数: 200例

投与薬：入院時、担当医の判断によって RIS または OLZ を投与開始し、2 週後に反応良好例 (CGI \leq 3)はそのまま継続、反応不良例 (CGI \geq 4) は次のとおりランダム割り付けして、さらに 10 週観察した。

RIS 投与開始例:OLZ に切り替え、あるいは OLZ 上乗せ

OLZ 投与開始例:RIS に切り替え、あるいは RIS 上乗せ

投与量：初回投与量は RIS 3mg、OLZ 10mg を目安とし、いずれの時期も可変

4. 試験期間

登録期間：2012 年 5 月 1 日～2013 年 6 月 30 日

薬剤投与開始より 12 週間観察した。

5. 主要評価項目

(1) 症状改善率の比較 (PANSS 総点 40%改善率)

(2) 有効性の比較 (すべての理由による中止までの時間)

6. 副次評価項目

(1) 忍容性の比較 (DIEPSS、副作用による脱落率)、血圧・脈拍・体重

(2) 症状改善の時間推移の比較 (PANSS 総点・サブスケール・因子別、CGI、GAF)

7. 観察項目

(1) 患者背景

年齢、性別、身長、体重、疾患名 (DSM-IV : 295.xx)、アルコール・薬物歴、服薬歴、投与前の服薬状況 (未治療・怠薬・服薬遵守の別)

(2) 症状の時間推移

陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)、臨床的全般改善度 (CGI)、全般性機能評価 (GAF) を用いて 2 週毎、12 週間評価した。

(3) 副作用

薬原性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS) を用いて 2 週毎、あるいは錐体外路症状発現時に評価した。

(4) 臨床検査

通常臨床項目 (血糖・LDL-Chol・TG は必須) および血清プロラクチン濃度を測定した。

12 週間前に退院した場合、外来で上記評価を行った。

8. 中止基準

(1) 有害事象の発現により、試験の継続が困難となった場合

(2) 試験開始後、被験者が対象症例でないことが判明した場合

(3) 患者またはその家族から試験参加の同意の撤回があった場合

(4) 被験者の都合により試験が中断された場合 (転居、転院、多忙、追跡不能等)

(5) 重大なプロトコール違反があった場合

その他、研究責任医師または研究分担医師が中止を必要と判断した場合

(重篤な副作用を呈した場合には、入院治療等の適切な処置を取る。)

(倫理面への配慮)

研究計画については、研究分担者の所属する順天堂大学医学部における倫理委員会に諮り承認を得て実施した。多施設共同研究であるため、各研究協力者も各々所属医療機関の倫理委員会の承認を得ている。ランダム化するため、研究に対する説明と同意を文書にて得る。同意については代諾者 (扶養義務者・保護者) から得ることを必須としている。また、患者プライバシー保護の観点から個人を特定できる情報が各医療機関から外に出ないように配慮する。

臨床試験登録：UMIN000007145

C . 研究結果 (資料参照)

156名の患者が登録され、担当医の判断により74例がRISで治療開始され、82例がOLZで治療開始された(図1)。

1. RIS 開始症例の結果

RIS投与開始から2週間以内に1例が同意撤回し、9例が効果不十分のためRIS単剤継続不能となり、1例が診断変更となり、2例に糖尿病が判明し、1例が研究手順を遵守しなかった(図1)。これら14例を除く60例が、2週間後の効果判定を受け、CGI-I3以上の33例が早期反応良好群としてそのままRIS継続となった。27例はCGI-Iが4以下のため早期反応不良(ENR)と判断され、OLZに切り替えるか(n=13)OLZを併用するか(n=14)にランダム割付けされた。

なお、RISに対するENRは、早期反応良好群に比べて、有意に開始時のRIS量が多く、PANSSの陰性症状評点および5因子モデルのNegative因子、Disorganized/concrete因子が高かった(表1)。

早期反応良好群のうち、効果不十分のため単剤継続不能となった5例、副作用のため継続不能となった6例、ノンアドヒアランス1例の計12例が、12週間の観察期間前に中止となった。ENRのうち切替群では、効果不十分の5例、副作用の2例が12週間より前に中止となり、併用群では、効果不十分の7例、副作用の2例が12週間より前に中止となった。切替群と併用群との間で、デモグラフィおよびベースラインの臨床的特徴に有意差のある項目は認められなかった(表3)。

RISに対するENRのうち、PANSS総点の40%以上改善例は、切替群(8%)より併用群(29%)の方が多かったが、有意差は認められなかった

($P=0.33$, 表5)。PANSS総点の推移も両群間に有意差は認められなかった($P=0.90$, 図2A)。すべての理由による治療中止までの時間も両群間に有意差は認められなかった($P=0.72$, 図3A)。しかし、早期反応良好群に比べて切替群は有意差がなかったものの($P=0.19$)、併用群は有意に短く($P=0.050$)、間接的に切替群が優ることを示唆する。

副作用は、併用群においてプロラクチン値が有意に高かったが($P=0.038$, 表5)他の項目に有意差は認められなかった。

2. OLZ 開始症例の結果

OLZ投与開始から2週間以内に、17例が効果不十分および1例が副作用のためOLZ単剤継続不能となり、3例が診断変更となり、1例が研究手順を遵守しなかった(図1)。これら22例を除く60例が、2週間後の効果判定を受け、CGI-I3以上の36例が早期反応良好群としてそのままRIS継続となった。24例はCGI-Iが4以下のため早期反応不良(ENR)と判断され、RISに切り替えるか(n=13)OLZを併用するか(n=11)にランダム割付けされた。このうち切替群の1例は研究手順を遵守しなかったため解析から除外した。

なお、OLZに対するENRは、早期反応良好群に比べて、有意に女性の割合が高かった(表2)。

早期反応良好群のうち、効果不十分のため単剤継続不能となった3例、副作用のため継続不能となった2例、ノンアドヒアランス2例の計7例が、12週間の観察期間前に中止となった。ENRのうち切替群では、効果不十分の7例が12週間より前に中止となり、併用群では、効果不十分の4例が12週間より前に中止となった。また、早期反応良好群と併用群で1例ずつ経過観

察できなかったため、解析から除外した。切替群と併用群との間で、デモグラフィおよびベースラインの臨床的特徴に有意差のある項目は認められなかった（表4）。

OLZに対するENRのうち、PANSS総点の40%以上改善例は、切替群（25%）より併用群（50%）の方が多かったが、有意差は認められなかった（ $P=0.38$ ，表6）。しかし、PANSS総点の推移は、併用群が切替群より優る傾向が認められた（ $P=0.070$ ，図2B）。すべての理由による治療中止までの時間は、両群間に有意差は認められなかった（ $P=0.40$ ，図3B）。しかし、早期反応良好群に比べて併用群は有意差がなかったものの（ $P=0.20$ ）、切替群は有意に短く（ $P=0.008$ ）、間接的に併用群が優ることを示唆する。

副作用は、いずれの項目も切替群と併用との間に有意差は認められなかった（表6）。

D．考察

抗精神病薬の切替と併用に関する検証は非常に乏しいが、最近若干発表されるようになってきている。Katonaらは（2013）、ハンガリーの国営医療保険のデータベースから、観察研究デザインで、すべての理由による中止を指標に切替えと併用の優劣を検証した。その結果、長期的な維持療法には切替えによる単剤の継続の方が優るが、急性増悪の際に併用療法が優ることを示唆している。ただし、選択基準は60日を超えて単剤治療を継続していた患者であり、それより前に単剤で持ちこたえられなかった早期反応不良例は含まれないため、真に現場が直面する課題に答えている研究とは言えない。しかも、この研究はランダム化を伴わない観察研究であり、エビデンス水準は高くない。したがって、本研究は、急性期治療を標的にしていること、早期

反応不良例を対象にしていること、ランダム化臨床研究デザインであることから、切替えか併用かの議論に新たな展開をもたらす。

本研究では、RISに対するENRでも、OLZに対するENRでも、切替より併用の方がPANSS総点40%以上の改善を示した患者は多かったが、有意差には至らなかった。しかし、OLZに対するENRでは、PANSS総点の推移において、切替群より併用群の方が改善に優る傾向が認められた。この指標について統計学的パワー不足が要因の可能性が考えられ、今後の課題として残った。

一方、割付け薬の中止までの時間は、RISに対するENRでは、併用群より切替群が間接的に優り、OLZに対するENRでは、切替群より併用群が間接的に優るという興味深い結果になった。RISに対する反応不良例の中にOLZには反応する例がいること、OLZに対する反応不良例の中にRIS単剤に反応する例は少ないことを示唆している。これは、RISに対するENRではベースラインの陰性症状や解体症状が強いけれどもOLZではそのような差は見出せなかった結果、すなわちOLZの治療標的がRISより広範囲である可能性があることと関連するのかもしれない。

これらの結果は、単剤治療にこだわるなら、まずRISで開始して早期反応不良ならOLZに切替える方法が合理的ということになる。一方、広範囲な症状を最初から標的にするなら、OLZで開始して早期反応不良ならRISを加える方法が合理的ということになる。Ascher-Svanumらは（2012）、実臨床における観察研究で、単剤治療で増悪するか改善に乏しければ切替えを選択し、少し効果が観察されるが不十分な場合は上乗せによる併用を選択する傾向があることを見出している。精神科救急現場におけるランダム化臨床試験での本結果は、これまでの臨床家の

経験的判断に合理的な判断材料を加えることになる。

急性期治療における早期反応不良例の切替えか併用かに関するランダム化臨床試験は本研究が最初のものであり、今後、さらに大規模な検証が望まれる。

E . 結論

RIS に対する ENR でも、OLZ に対する ENR でも、切替より併用の方が PANSS 総点 40%以上の改善を示した患者は多かったが、有意差には至らなかった。統計学的パワー不足が要因の可能性として考えられる。実際、OLZ に対する ENR では、PANSS 総点の推移において、切替群より併用群の方が改善に優る傾向が認められた。

割付け薬の中止までの時間は、RIS に対する ENR でも、OLZ に対する ENR でも、切替群と併用群との間に直接的な有意差は認められなかった。しかし、RIS に対する ENR では、併用群より切替群が間接的に優り、OLZ に対する ENR では、切替群より併用群が間接的に優った。

これらの結果は、単剤治療にこだわるなら、まず RIS で開始して早期反応不良なら OLZ に切替える方法が合理的ということになる。一方、広範囲な症状を最初から標的にするなら、OLZ で開始して早期反応不良なら RIS を加える方法が合理的ということになる。

引用文献

Ascher-Svanum H, Brnabic A, Lawson AH et al: Comparison of patients undergoing switching versus augmentation of antipsychotic medications during treatment for schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2012; 8: 113–118

Hatta K, Otachi T, Sudo Y et al for the JAST study group: Difference in early prediction of

antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2011; 128: 127-135

Hatta K, Otachi T, Sudo Y et al for the JAST study group: A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone. *Psychiatry Research* 2012; 198: 194–201

Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H et al: Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 581-590

Katona L, Czobor P, Bitter I: Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: To switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophrenia Research* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.034>

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

Hatta K, Otachi T, Sudo Y, et al. for the JAST study group: A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone. *Psychiatry Research* 2012; 198: 194–201

Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y, et al. for the JAST study group. The possibility that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Psychiatry Research* 2013; 210: 396–401

Hatta K, Otachi T, Fujita K, et al. for the

JAST study group: Comparisons between switching and augmentation in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone or olanzapine. (on submission)

2 . 学会発表

Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y, et al. for the JAST study group: Evidence that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry; June 27, 2013; Kyoto, Japan.

八田耕太郎: JAST study group の早期反応不良例に対する RCT の成果報告 . 第 21 回日本精神科救急学会 , 東京 , 10/4 , 2013

Hatta K: Comparative Effectiveness of Second Generation Antipsychotics in First episode Psychosis. (Session Topic: Optimal Pharmacological Treatment for Patients with First Episode Psychosis (FEP)). 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, Seoul, Korea, Sep. 23, 2011

H . 知的財産権の出願・登録状況
なし。

表 1: Comparison of baseline characteristics between early responders and early non-responders to risperidone.

	Early responders to risperidone (n=33)	Early non-responders to risperidone (n=27)	<i>P</i>
Age	40.6 (11.9)	40.1 (11.0)	0.88
Men	17/33 (52%)	18/27 (67%)	0.30
Diagnosis			
Schizophrenia/schizophreniform	33/33 (100%)	24/27 (89%)	0.086
Schizoaffective	0/33 (0%)	3/27 (11%)	
Substance dependence	3/33 (9%)	2/27 (7%)	1.00
Smoking	7/33 (21%)	6/27 (22%)	1.00
Duration from onset (year)	7.7 (9.4)	12.3 (10.4)	0.077
Antipsychotic-naive	18/33 (55%)	12/27 (44%)	0.60
Initial dose (mg/day)	2.6 (1.0)	3.3 (0.8)	0.0066
Haloperidol injection received before enrollment	7/33 (21%)	3/27 (11%)	0.49
CGI-S	5.5 (0.9)	5.6 (0.7)	0.88
PANSS			
Total	111.6 (22.1)	121.2 (21.1)	0.094
Positive scale	29.4 (7.3)	29.8 (5.8)	0.81
Negative scale	26.2 (8.1)	31.9 (7.4)	0.0064
General psychopathology scale	56.1 (11.0)	59.5 (11.4)	0.24
5-factor model of the PANSS			
Positive factor	16.9 (4.3)	17.3 (3.6)	0.66
Negative factor	21.4 (7.0)	26.6 (6.8)	0.0051
Disorganized/concrete factor	12.1 (3.5)	14.2 (3.3)	0.018
Excited factor	15.3 (5.0)	15.4 (4.8)	0.94
Depressed factor	8.4 (2.9)	7.8 (2.7)	0.38
GAF	24.5 (6.9)	24.8 (8.1)	0.88
BMI (kg/m ²)	21.3 (2.9)	22.7 (5.5)	0.25

Data represent mean (SD) or n/N (%), unless otherwise indicated. CGI-S, Clinical Global Impression Severity rating scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; GAF, Global Assessment of Functioning; BMI, body mass index.

表 2: Comparison of baseline characteristics between early responders and early non-responders to olanzapine.

	Early responders to olanzapine (n=36)	Early non-responders to olanzapine (n=24)	<i>P</i>
Age	42.1 (11.0)	45.7 (9.7)	0.20
Men	18/36 (50%)	4/24 (17%)	0.013
Diagnosis			
Schizophrenia/schizophreniform	31/36 (86%)	24/24 (100%)	0.077
Schizoaffective	5/36 (14%)	0/24 (0%)	
Substance dependence	0/36 (0%)	1/24 (4%)	0.40
Smoking	11/36 (31%)	2/24 (8%)	0.056
Duration from onset (year)	11.3 (9.9)	15.1 (10.3)	0.16
Antipsychotic-naive	13/36 (36%)	10/24 (42%)	0.79
Initial dose (mg/day)	10.1 (3.9)	10.4 (2.5)	0.68
Haloperidol injection received before enrollment	6/36 (17%)	1/24 (4%)	0.23
CGI-S	5.8 (0.8)	5.6 (0.8)	0.41
PANSS			
Total	114.6 (21.6)	114.9 (16.4)	0.96
Positive scale	29.1 (6.3)	30.4 (5.0)	0.40
Negative scale	26.9 (8.7)	27.6 (7.5)	0.77
General psychopathology scale	58.6 (11.6)	57.0 (8.8)	0.56
5-factor model of the PANSS			
Positive factor	16.8 (3.7)	18.0 (3.1)	0.16
Negative factor	22.5 (8.0)	22.2 (6.4)	0.87
Disorganized/concrete factor	12.2 (4.0)	13.3 (2.9)	0.25
Excited factor	15.5 (5.1)	14.3 (3.6)	0.30
Depressed factor	9.3 (3.7)	8.1 (3.2)	0.18
GAF	21.7 (10.5)	24.3 (6.9)	0.26
BMI (kg/m ²)	21.8 (3.7)	22.9 (5.0)	0.31

Data represent mean (SD) or n/N (%), unless otherwise indicated. CGI-S, Clinical Global Impression Severity rating scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; GAF, Global Assessment of Functioning; BMI, body mass index.

表 3: Comparison of baseline characteristics between early non-responders to risperidone allocated to switching to olanzapine and those allocated to augmenting with olanzapine.

	Switching to olanzapine (n=13)	Augmenting with olanzapine (n=14)	<i>P</i>
Age	39.1 (12.6)	41.1 (9.7)	0.63
Men	10/13 (77%)	8/14 (57%)	0.42
Diagnosis			
Schizophrenia/schizophreniform	12/13 (92%)	12/14 (86%)	1.00
Schizoaffective	1/13 (8%)	2/14 (14%)	
Substance dependence	1/13 (8%)	1/14 (7%)	1.00
Smoking	3/13 (23%)	3/14 (21%)	1.00
Duration from onset (year)	9.6 (10.6)	14.8 (10.1)	0.20
Antipsychotic-naive	8/13 (62%)	4/14 (29%)	0.13
Initial dose (mg/day)	3.3 (0.6)	3.3 (0.9)	0.94
Haloperidol injection received before enrollment	3/13 (23%)	0/14 (0%)	0.098
CGI-S	5.5 (0.7)	5.7 (0.8)	0.41
PANSS			
Total	121.5 (18.8)	120.8 (23.7)	0.93
Positive scale	29.5 (5.9)	30.1 (5.9)	0.79
Negative scale	31.9 (7.3)	31.9 (7.8)	0.98
General psychopathology scale	60.2 (10.1)	58.9 (12.7)	0.77
5-factor model of the PANSS			
Positive factor	16.8 (3.5)	17.9 (3.6)	0.44
Negative factor	26.6 (6.3)	26.6 (7.4)	0.99
Disorganized/concrete factor	14.6 (2.4)	13.9 (4.0)	0.56
Excited factor	15.5 (4.0)	15.2 (5.5)	0.86
Depressed factor	8.0 (3.1)	7.6 (2.3)	0.68
GAF	23.8 (6.8)	25.8 (9.3)	0.53
BMI (kg/m ²)	20.9 (3.1)	24.3 (6.7)	0.12

Data represent mean (SD) or n/N (%), unless otherwise indicated. CGI-S, Clinical Global Impression Severity rating scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; GAF, Global Assessment of Functioning; BMI, body mass index.

表 4: Comparison of baseline characteristics between early non-responders to olanzapine allocated to switching to risperidone and those allocated to augmenting with risperidone.

	Switching to risperidone (n=12)	Augmenting with risperidone (n=10)	<i>P</i>
Age	47.4 (9.4)	46.9 (8.1)	0.89
Men	2/12 (17%)	1/10 (10%)	1.00
Diagnosis			
Schizophrenia/schizophreniform	12/12 (100%)	10/10 (100%)	
Schizoaffective	0/12 (0%)	0/10 (0%)	
Substance dependence	12/12 (100%)	10/10 (100%)	
Smoking	1/12 (8%)	2/10 (80%)	0.57
Duration from onset (year)	17.0 (11.0)	15.7 (8.6)	0.76
Antipsychotic-naive	4/12 (33%)	5/10 (50%)	0.67
Initial dose (mg/day)	10.0 (2.1)	11.0 (3.2)	0.39
Haloperidol injection received before enrollment	1/12 (8%)	0/10 (0%)	1.00
CGI-S	5.7 (0.9)	5.3 (0.7)	0.24
PANSS			
Total	118.2 (13.3)	112.8 (19.7)	0.46
Positive scale	30.3 (6.0)	30.6 (4.3)	0.91
Negative scale	28.4 (7.4)	27.1 (8.1)	0.70
General psychopathology scale	59.4 (5.0)	55.1 (11.7)	0.26
5-factor model of the PANSS			
Positive factor	17.7 (3.3)	18.9 (3.1)	0.38
Negative factor	23.2 (6.2)	21.7 (6.9)	0.60
Disorganized/concrete factor	13.7 (2.8)	13.4 (3.1)	0.84
Excited factor	15.0 (3.7)	12.8 (3.3)	0.16
Depressed factor	8.3 (4.1)	7.3 (1.9)	0.47
GAF	22.6 (7.1)	27.4 (5.0)	0.094
BMI (kg/m ²)	22.4 (5.2)	23.9 (5.3)	0.55

Data represent mean (SD) or n/N (%), unless otherwise indicated. CGI-S, Clinical Global Impression Severity rating scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; GAF, Global Assessment of Functioning; BMI, body mass index.

表 5: Comparison of outcomes between early non-responders to risperidone allocated to switching to olanzapine and those allocated to augmenting with olanzapine.

	Switching to olanzapine (n=13)	Augmenting with olanzapine (n=14)	<i>P</i>
Dose of risperidone at 2weeks (mg/day)	10.2 (2.5)	8.7 (3.6)	0.24
Max. dose of risperidone after 2 weeks (mg/day)	0	9.0 (4.0)	
Max. dose of olanzapine (mg/day)	18.8 (8.2)	16.1 (5.6)	0.31
Adjunctive benzodiazepines	12/13 (92%)	12/14 (86%)	1.00
Adjunctive valproate	9/13 (69%)	6/14 (43%)	0.25
Anticholinergic drug	5/13 (38%)	6/14 (43%)	1.00
Discontinuation for any cause	7/13 (54%)	9/14 (64%)	0.70
Insufficient efficacy	5/13 (38%)	7/14 (50%)	0.70
Side-effects	2/13 (15%)	2/14 (14%)	1.00
Non-adherence	0/13 (0%)	0/14 (0%)	
PANSS			
Total	-17.1 (13.6)	-22.9 (19.2)	0.38
Positive scale	-6.1 (4.5)	-7.9 (6.9)	0.44
Negative scale	-5.2 (7.1)	-6.9 (7.0)	0.52
General psychopathology scale	-7.5 (7.5)	-10.2 (9.9)	0.43
5-factor model of the PANSS			
Positive factor	-3.3 (2.6)	-4.5 (3.7)	0.35
Negative factor	-3.6 (3.7)	-4.5 (4.8)	0.60
Disorganized/concrete factor	-1.8 (2.1)	-2.2 (2.4)	0.68
Excited factor	-3.8 (3.6)	-3.6 (4.9)	0.91
Depressed factor	-0.54 (1.8)	-0.79 (1.9)	0.73
Percentage of improvement in PANSS total	18.1 (15.2)	27.3 (24.7)	0.26
≥40% improvement in PANSS total	1/13 (8%)	4/14 (29%)	0.33
CGI-I	4.6 (1.8)	3.8 (1.5)	0.20
GAF	34.3 (13.1)	40.9 (16.2)	0.26
Any serious adverse event	0/13 (0%)	0/14 (0%)	
Extrapyramidal symptoms (DIEPSS)			
Any symptoms	9/13 (69%)	8/14 (57%)	0.69
Parkinsonism	7/13 (54%)	8/14 (57%)	1.00
Akathisia	2/13 (15%)	5/14 (36%)	0.38
Dystonia	2/13 (15%)	0/14 (0%)	0.22
Dyskinesia	1/13 (8%)	0/14 (0%)	0.48
Weight change from baseline (kg)	-0.04 (2.83)	-0.82 (3.95)	0.56
Fasting glucose change from baseline (mg/dL)	7.8 (29.6)	-2.4 (19.4)	0.30
Low density lipoprotein cholesterol change from baseline (mg/dL)	4.6 (28.9)	-7.9 (18.0)	0.19
Triglycerides change from baseline (mg/dL)	46.8 (120.7)	-0.1 (84.8)	0.25
Prolactin (ng/mL)	51.8 (48.2)	113.7 (74.5)	0.038

Data represent mean (SD) or n/N (%), unless otherwise indicated. CGI-S, Clinical Global Impression Severity rating scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; GAF, Global Assessment of Functioning; BMI.

表 6: Comparison of outcomes between early non-responders to olanzapine allocated to switching to risperidone and those allocated to augmenting with risperidone.

	Switching to risperidone (n=12)	Augmenting with risperidone (n=10)	<i>P</i>
Dose of olanzapine at 2 weeks (mg/day)	17.9 (4.0)	19.0 (3.2)	0.58
Max. dose of olanzapine after 2 weeks (mg/day)	0	17.5 (5.4)	
Max. dose of risperidone (mg/day)	8.2 (3.3)	8.1 (3.9)	0.97
Adjunctive benzodiazepines	9/12 (75%)	9/10 (90%)	0.59
Adjunctive valproate	8/12 (67%)	7/10 (70%)	1.00
Anticholinergic drug	4/12 (33%)	4/10 (40%)	1.00
Discontinuation for any cause	7/12 (58%)	4/10 (40%)	0.67
Insufficient efficacy	7/12 (58%)	4/10 (40%)	0.67
Side-effects	0/12 (0%)	0/10 (0%)	
Non-adherence	0/12 (0%)	0/10 (0%)	
PANSS			
Total	-18.2 (23.9)	-36.1 (30.2)	0.14
Positive scale	-6.9 (7.9)	-11.7 (9.4)	0.21
Negative scale	-15.5 (14.2)	-15.6 (8.9)	0.98
General psychopathology scale	-9.8 (13.3)	-17.5 (13.4)	0.20
5-factor model of the PANSS			
Positive factor	-3.6 (4.2)	-7.0 (5.3)	0.11
Negative factor	-1.0 (2.8)	-5.2 (6.6)	0.088
Disorganized/concrete factor	-1.4 (4.0)	-4.2 (3.6)	0.11
Excited factor	-3.2 (4.4)	-4.8 (4.6)	0.41
Depressed factor	-1.8 (2.8)	-1.6 (2.5)	0.84
Percentage of improvement in PANSS total	21.7 (30.9)	39.6 (35.0)	0.22
≥40% improvement in PANSS total	3/12 (25%)	5/10 (50%)	0.38
CGI-I	3.8 (1.5)	3.5 (1.7)	0.72
GAF	36.8 (16.2)	50.8 (17.4)	0.064
Any serious adverse event	0/12 (0%)	0/10 (0%)	
Extrapyramidal symptoms (DIEPSS)			
Any symptoms	10/12 (83%)	9/10 (90%)	1.00
Parkinsonism	8/12 (67%)	9/10 (90%)	0.32
Akathisia	5/12 (42%)	5/10 (50%)	1.00
Dystonia	1/12 (8%)	0/10 (0%)	1.00
Dyskinesia	1/12 (8%)	0/10 (0%)	1.00
Weight change from baseline (kg)	0.92 (4.2)	0.33 (3.1)	0.72
Fasting glucose change from baseline (mg/dL)	-8.8 (23.3)	-20.9 (36.5)	0.35
Low density lipoprotein cholesterol change from baseline (mg/dL)	-24.8 (31.2)	-17.9 (49.2)	0.69
Triglycerides change from baseline (mg/dL)	19.3 (56.3)	3.8 (108.0)	0.69
Prolactin (ng/mL) ^a	144.8 (96.0)	127.3 (61.5)	0.63

Data represent mean (SD) or n/N (%), unless otherwise indicated. CGI-S, Clinical Global Impression Severity rating scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; GAF, Global Assessment of Functioning; BMI, ^a only female data.

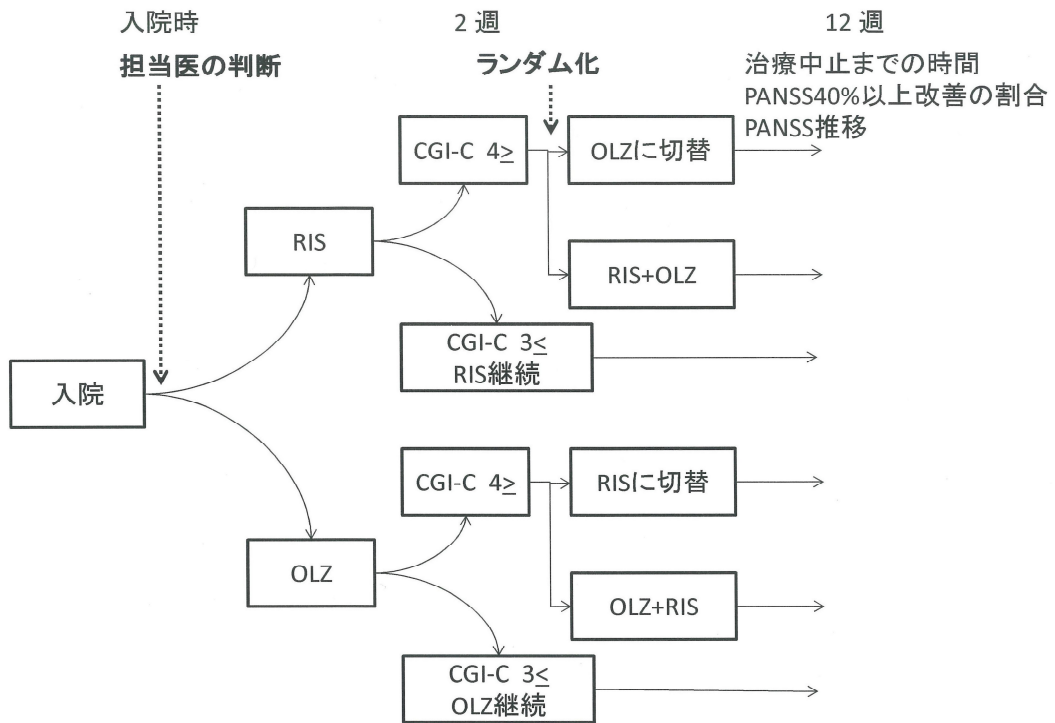


図1. 研究の流れ

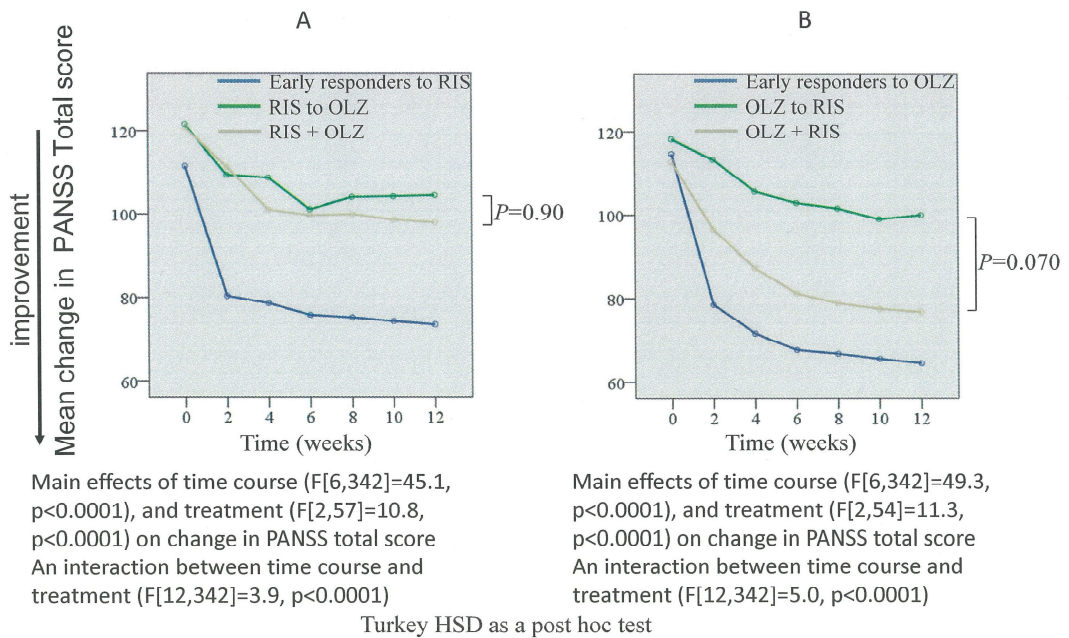
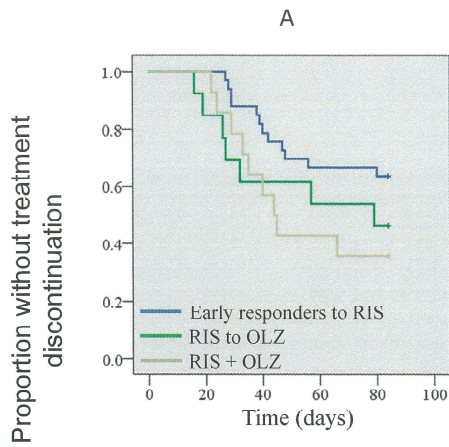
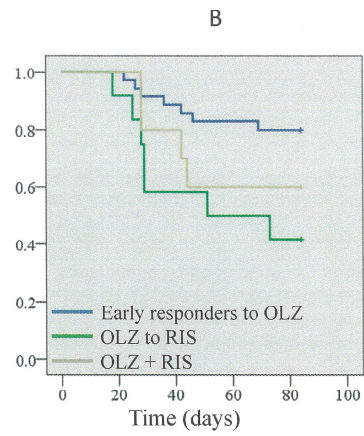


図2. PANSS総点の推移 (repeated measures ANOVA)



Log-rank test (time to treatment discontinuation)
 RISに対する早期反応良好群
 vs. 早期反応不良で切替 ($P=0.19$)
 vs. 併用 ($P=0.050$)
 切替 vs. 併用 ($P=0.72$)



Log-rank test (time to treatment discontinuation)
 OLZに対する早期反応良好群
 vs. 早期反応不良で切替 ($P=0.008$)
 vs. 併用 ($P=0.20$)
 切替 vs. 併用 ($P=0.40$)

図3. Time to treatment discontinuation for any cause