

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、オランザピン（OLZ）やリスペリドン（RIS）の高用量は有効か（臨床疑問 1）、および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（臨床疑問 2）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-TM -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。臨床疑問 1 に対しては、平成 23 年 6 月から症例登録を開始し、RIS または OLZ にランダム割付けをして、薬剤の上限をそれぞれ RIS12mg、OLZ40mg に設定し、治療中止に至るまでの日数をエンドポイントとして 8 週間観察した。臨床疑問 2 に対しては、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_≤3）はそのまま継続した。一方、反応不良例（ENR, CGI_≥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:（臨床疑問 1）高用量可としても、OLZ（n=22）と RIS（n=20）との間に治療中止に至る時間の差は認められなかった。ただし、症例数が統計学的パワー未満であったため結論的でない。注目すべき結果は、OLZ の通常量への早期反応不良例において、高用量投与に移行した 5 例の、20mg 投与時点での血清濃度は、既に有効濃度の 20ng/mL を超えていたことである。この所見は、抗精神病薬への早期治療反応不良が薬物動態の問題でないことを示している。さらに、高用量投与に移行した 5 例のうちの 2 例は未治療であったことから、高用量を要する患者のうち過感受性精神病の機序からも説明できない場合があることが明らかになった。

（臨床疑問 2）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 $P=0.20$)。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。

まとめ: 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)
榎戸英佐子(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)

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。

本研究では、まず、抗精神病薬への早期反応不良例に対する方略として、国際的に医薬品添付文書の上限を超え抗精神病薬使用が増加する中で、オランザピン(OLZ)やリスペリドン(RIS)の高用量は有効か?(臨床疑問1)について検証した。

また、これまでに、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

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方

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)。一方、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(臨床疑問2)。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-IV: 295.xxに該当する患者...統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害)

(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

(臨床疑問1)

RIS 投与群 34例: 投与量可変 × 8週

OLZ 投与群 34例: 投与量可変 × 8週

*ただし、RIS12mgあるいはOLZ40mgまで投与して無効な場合、あるいは副作用のため継続不能の場合、その時点で試験は終了とし、他剤への切替えや追加併用は任意とする。

(臨床疑問2)

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付けをして、さらに10週観察した。

RIS 投与開始例: OLZに切替え、あるいはOLZ上乗せ

OLZ 投与開始例: RISに切替え、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

(臨床疑問1)

登録期間: 2011年6月1日~2012年1月31日(観察終了2012年3月27日)

薬剤投与開始より8週間フォローした。

(臨床疑問2)

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

(臨床疑問1)

(1) 症状改善率の比較(PANSS総点50%改善率)

(2) 有効性の比較(中止までの日数)

(臨床疑問2)

(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-Ⅱ : 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

(臨床疑問 1)

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、8 週間にわたり評価した。

(臨床疑問 2)

同じ項目を 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

(臨床疑問 1)

通常臨床項目 (血糖・T.Chol・TG は必須) を測定する。

8 週間前に退院する場合、外来で上記評価を行う。

(臨床疑問 2)

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. 高用量 OLZ 例の 20mg 時点での血中濃度測定 (臨床疑問 1 のみ)

測定のための標準薬である Olanzapine

Standard および

10H-Thienol(2,3-b)(1,5)benzO diazepine,2-ethyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)を輸入し、JCL バイオアッセイ(西脇ラボ)と測定契約を結んだ。

採血時間については、血中濃度が下がる時間を狙うため、服薬後 10 時間以上空けて採血とした (ピークは服薬後 4 時間頃なので、そのあたりの時間帯は避けて)。

9. 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。

さらに、臨床疑問 1 に対する研究では、OLZ に割り付けられた患者に臨床的必要性から 20mg を超えて投与する際に、主治医から再度保護者に説明をしてそのことをカルテに記録すること、および通常より副作用観察を頻繁にすることで対応した。

臨床試験登録:UMIN000005526(平成 23 年度)
UMIN000007145(平成 24-25 年度)

C . 研究結果 (資料参照)

(臨床疑問 1)

臨床疑問 1 に対する試験プロファイルは図 1 に示した。20 例が RIS 群に、22 例が OLZ 群に無作為割付けされた。両群にベースラインのデモグラフィおよび臨床的特徴の有意な差は認められなかった(表 1)。

すべての理由による投与中止を Kaplan-Meier 法で推計したところ、高用量可能とした RIS と OLZ における、救急入院時から単剤投与中止までの時間に差は見いだせなかった(図 2)。PANSS 総点の 50%以上改善した症例は両群とも 45%で、この点でも差は認められなかった(表 2)。有意な差は、RIS 群の方が錐体外路症状の出現率が高かったこと、これに関連して抗コリン薬の使用頻度が高かったことである。

表 3 は、投与薬剤にかかわらず高用量を要した群と通常量で経過できた群との比較である。高用量を要した患者群は、通常量で経過できた群より、入院時の陰性症状評点が有意に高く、救急鎮静のための haloperidol (HAL) 注射の使用頻度が高い傾向を示した。

OLZ 群で高用量を要した 7 名のうち 5 名の、20 mg/day 投与時点での血清濃度を測定できた。すべて有効濃度の 20 ng/mL を超えていた(表 4)。このうちの 2 例は未治療であった。

(臨床疑問 2)

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 3)。

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 3)。これら 14 例を除く 60 例が、2 週間後の効果判定を受け、CGI-I 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 5)。

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 7)。

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 9)。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 4A)。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 5A)。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 9)、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 3)。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 6)。

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

察できなかつたため、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 8)。

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 10)。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 4B)。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 5B)。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 10)。

D. 考察

(臨床疑問 1)

高用量まで可能とした場合の急性期における OLZ と RIS の優劣は本研究では見出せなかったが、ランダム化できた患者が必要症例数の 60% にとどまったため結論的でない。別の視点から、高用量を要した患者群は、通常量で経過できた群より、入院時の陰性症状評点が有意に高く、救急鎮静のための HAL 注射の使用頻度が有意に高かった。この結果は、急性期において陽性症状や総合精神病理だけでなく陰性症状も顕著な症例は、通常量の抗精神病薬に反応しにくく、高用量を要することを示唆する。これまでも、陰性症状と治療抵抗性との関連性が指摘されている (Kinon et al., 1993; Hatta et al., 2003)。陰性症状と灰白質の減少との関連性も指摘されている (Cahn et al., 2006)。薬理学的および形

態学的な異常を伴う重篤な陰性症状は、医療側の誠意・熱意の伝わりにくさと関連するため、重篤な陽性症状や精神病理に影響された行動を制御する際に通常量を超えた抗精神病薬を要する可能性が考えられる。

高用量を要した患者のうち PANSS 総点が 50% 以上改善した割合は小さかったが (RIS 群 25%、OLZ 群 0%)、30% 以上の中等度改善は過半数が達成した (RIS 群 63%、OLZ 群 57%)。その結果、両群とも通常量に反応しないため高用量に移行した患者のうち過半数が単剤で経過できた。重篤な有害事象もこれまでの報告と同様に発生しなかった (Kinon et al., 2008; Mitchell et al., 2006)。これらの結果から、併用よりも単剤を重視するならば、治療反応不良例に、RIS が 12mg/日まで認可されているように、OLZ も等価量の 40mg/日まで許容されて良いように思われる。

高用量の OLZ を要する患者は薬物動態学的に予測できるかについても、本結果から考察する。前述のとおり、OLZ 群で高用量を要した 7 名のうち測定できた 5 名の、20 mg/日投与時点での血清濃度はすべて有効濃度の 20 ng/mL を超えていた。OLZ は活性代謝産物が乏しく (Callaghan et al., 1999)、血清中と脳脊髄液中の濃度が高い相関を示すため (Skogh et al., 2011)、血清 OLZ 濃度は OLZ の活性を反映する。さらに、臨床効果と血漿濃度との関連性の検証から、20-50 ng/mL が治療濃度とされている (Mauri et al., 2007)。本結果の血清濃度は 20mg 服用後 11-16 時間後に測定されているが、トラフ値となる内服から 24 時間後の値は 12 時間後の約 70% であることが人種を越えて示されていることから (Callaghan et al., 1999)、本結果の 5 例のトラフ値はいずれも 20 ng/mL を下回ることはなかったと推測できる。したがって、本結果は、

早期治療反応不良の理由が薬物動態に因らないことを示唆している。Roth (2008) は、治療抵抗性の統合失調症患者に対する高用量 OLZ の効果発現の機序として、薬力学的、薬物動態学的、あるいは遺伝子レベルの可能性に言及している。これまで、Kelly らは (2006)、50 mg/日投与の OLZ の血漿濃度は症状の反応性と関連しなかったことを報告しており、Citrome らは (2009)、OLZ 濃度と PANSS 評点の変化や治療反応との関連が見いだせなかったことを報告している。本結果は、高用量の OLZ を要する理由が薬物動態上の問題でないことを直接実証した初めての知見である。

対照的に、副作用の出現は薬物動態上の問題として説明できる部分があるように思われる。症例 5 は過鎮静となって OLZ が中止されているが、その血清濃度は 84.856 ng/mL と他の症例に比べてはるかに高かった。この症例は代謝の遅いタイプであることが推測され、そのために血清 OLZ が著しい高濃度に至ってしまい、過鎮静を招いた可能性が考えられる。同様の知見は、OLZ 濃度とプロラクチン濃度との関連で報告されている (Citrome et al., 2009)。

また、高用量投与に移行した 5 例のうちの 2 例は未治療であったことから、高用量を要する患者のうち過感受性精神病の機序からも説明できない場合があることが明らかになった。

この研究の長所は、全ての症例が精神科救急患者であるため現実の臨床現場を反映していることである。製薬会社の資金援助を受けていないことも特徴である。限界は、サンプルサイズが小さいことである。救急の状況でインフォームド・コンセントを得ることはしばしば困難を伴い、特に認可量を超えた OLZ の投与の可能性への同意を得ることはさらに困難を伴った。し

たがって、基準該当者のうち参加者は5%にとどまった。2つ目の限界として、本結果はアフリカ系人種には適応できないかもしれない。アフリカ系人種の89%はCYP3A43ジェノタイプAAキャリアで、その50%は15-20mg/日のOLZ投与でも血清濃度は20 ng/mLにとどまることが報告されているからである (Bigos et al., 2011)。3つ目の限界は、二重盲検でないことである。治療側も患者も投与薬剤の効果や副作用の特徴を知っていることが、結果に影響を与えた可能性を否定できないからである。

(臨床疑問2)

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、切替えより併用の方が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いだせなかった結果、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乘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

高用量まで可能とした場合の急性期における OLZ と RIS の優劣は本研究では見出せなかったが、ランダム化できた患者が必要症例数の 60% にとどまったため結論的でない。

高用量を要した患者群は、通常量で経過できた群より、入院時の陰性症状評点が有意に高く、救急鎮静のための HAL 注射の使用頻度が有意に高かった。医療側の誠意・熱意が伝わりにくいために高用量が必要になった可能性が示唆される。

OLZ 群で高用量を要した 7 名のうち 5 名の、20 mg/day 投与時点での血清濃度を測定できた。すべて有効濃度の 20 ng/mL を超えており、早期治療反応不良の理由は薬物動態に因らないことを初めて裏付けた。さらに、高用量投与に移行した 5 例のうちの 2 例は未治療であったことから、高用量を要する患者のうち過感受性精神病の機序からも説明できない場合があることが明らかになった。

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。

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。

引用文献

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

Bigos, K.L., Bies, R.R., Pollock, B.G., Lowy, J.J., Zhang, F., Weinberger, D.R., 2011. Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance. *Molecular Psychiatry* 16, 620-625.

Cahn, W., van Haren, N.E., Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., Caspers, E., Laponder, D.A., Kahn, R.S., 2006. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 189, 381-382.

Callaghan, J.T., Bergstrom, R.F., Ptak, L.R., Beasley, C.M., 1999. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical Pharmacokinetics* 37, 177-193.

Citrome, L., Stauffer, V.L., Chen, L., Kinon, B.J., Kurtz, D.L., Jacobson, J.G., Bergstrom, R.F., 2009. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29, 278-283.

Hatta, K., Nakamura, H., Matsuzaki, I., 2003. Acute-phase treatment in general hospitals: clinical psychopharmacologic evaluation in first-episode schizophrenia patients. *General Hospital Psychiatry* 25, 39-45.

Hatta, K., Otachi, T., Sudo, Y. et al for the JAST study group. 2011. Difference in early prediction of antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Schizophrenia Research* 128, 127-135.

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

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

Kelly, D.L., Richardson, C.M., Yu, Y., Conley, R.R., 2006. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 21, 393-398.

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

Kinon, B.J., Kane, J.M., Chakos, M., Munne, R., 1993. Possible predictors of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse: influence of negative symptoms and acute extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology Bulletin* 29, 365-369.

Kinon, B.J., Volavka, J., Stauffer, V., Edwards, S.E., Liu-Seifert, H., Chen, L., Adams, D.H., Lindenmayer, J.P., McEvoy, J.P., Buckley, P.F., Lieberman, J.A., Meltzer, H.Y., Wilson, D.R., Citrome, L., 2008. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized,

double-blind, fixed-dose study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28, 392-400.

Mauri, M.C., Volonteri, L.S., Colasanti, A., Fiorentini, A., De Gaspari, I.F., Bareggi, S.R., 2007. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clinical Pharmacokinetics* 46, 359-388.

Mitchell, M., Riesenber, R., Bari, M.A., Marquez, E., Kurtz, D., Falk, D., Hardy, T., Taylor, C.C., Mitchell, C.P., Cavazzoni, P., 2006. A double-blind, randomized trial to evaluate the pharmacokinetics and tolerability of 30 or 40 mg/d oral olanzapine relative to 20 mg/d oral olanzapine in stable psychiatric subjects. *Clinical Therapeutics* 28, 881-892.

Roth, B.L., 2008. High-dose olanzapine for treatment-resistant schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 69, 176-177.

Skogh, E., Sjödin, I., Josefsson, M., Dahl, M.L., 2011. High correlation between serum and cerebrospinal fluid olanzapine concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder medicating with oral olanzapine as the only antipsychotic drug. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31, 4-9.

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: Baseline characteristics of patients.

	Risperidone (n=20)	Olanzapine (n=22)	<i>P</i>
Age (years)	34.5 (9.0)	39.2 (11.2)	0.14
Men	12/20 (60%)	9/22 (41%)	0.35
Asian	20/20 (100%)	22/22 (100%)	
Substance dependence	2/20 (10%)	3/22 (14%)	1.00
Antipsychotic-naïve	11/20 (55%)	12/22 (55%)	1.00
Haloperidol injection received before enrollment	9/20 (45%)	5/22 (23%)	0.19
CGI-S	5.8 (0.8)	5.9 (0.8)	0.81
PANSS			
Total	115.0 (24.9)	106.7 (23.9)	0.28
Positive scale	30.7 (6.0)	31.8 (6.8)	0.57
Negative scale	25.1 (8.5)	22.6 (10.5)	0.40
General psychopathology scale	59.3 (14.5)	52.3 (11.1)	0.089
GAF	24.7 (8.4)	20.5 (7.6)	0.10
BMI (kg/m ²)	22.3 (3.9)	20.6 (3.1)	0.14
Hyperglycemia	0/20 (0%)	0/22 (0%)	
Hypercholesterolemia	2/20 (10%)	2/22 (9%)	1.00
Hypertriglyceridemia	1/20 (5%)	0/22 (0%)	0.48
Systolic blood pressure (mmHg)	126.6 (17.1)	121.8 (19.7)	0.41
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.3 (13.1)	76.7 (15.0)	0.56
Heart rate (/min.)	78.6 (15.0)	83.7 (17.8)	0.33

Data represent mean (SD) or n/N (%), unless otherwise indicated. All substance dependence except one patient with benzodiazepine dependence in the risperidone group was alcohol dependence. ‘Haloperidol injection received before enrolment’: the maximal duration until enrollment was 3 days. CGI-S, Clinical Global Impression Severity rating scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; GAF, Global Assessment of Functioning; BMI, body mass index. Hyperglycemia: ≥ 200 mg/dL or fasting glucose ≥ 126 mg/dL. Hypercholesterolemia: cholesterol concentration ≥ 220 mg/dL. Hypertriglyceridemia: triglyceride level ≥ 150 mg/dL. Differences in age, CGI-S, PANSS, GAF, BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate were calculated using the unpaired t-test. Differences in sex, and frequencies of substance dependence, antipsychotic-naïve, haloperidol injection received before enrolment, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia were calculated using the Fisher’s exact test.

表 2: Outcomes of treatment.

	Risperidone (n=20)	Olanzapine (n=22)	<i>P</i>
Mean maximum dose (mg/day)	6.9 (2.7)	23.0 (10.2)	
Use of as needed haloperidol injection	6/20 (30%)	4/22 (18%)	0.48
Adjunctive benzodiazepine	15/20 (75%)	14/22 (64%)	0.51
Anticholinergic drug	9/20 (45%)	2/22 (9%)	0.013
Adjunctive valproate	1/20 (5%)	1/22 (5%)	1.00
Discontinuation for any cause	5/20 (25%)	5/22 (23%)	1.00
Improvement in PANSS			
Total (%)	48.6 (25.7)	49.0 (29.1)	0.96
Positive scale (%)	53.5 (28.2)	60.4 (25.9)	0.41
Negative scale (%)	44.3 (30.1)	39.9 (36.8)	0.67
Genreal psychopathology scale (%)	46.9 (26.7)	44.4 (31.1)	0.79
50%≤ improvement in PANSS total score	9/20 (45%)	10/22 (45%)	1.00
CGI-I	2.4 (1.2)	2.4 (1.1)	0.82
GAF change from baseline	25.5 (18.9)	31.2 (20.0)	0.53
Fasting glucose change from baseline (mg/dL)	-0.8 (26.3)	2.6 (32.4)	0.72
Cholesterol change from baseline (mg/dL)	13.8 (31.5)	3.0 (46.6)	0.41
Triglycerides change from baseline (mg/dL)	27.4 (110.7)	28.7 (47.7)	0.97
Weight change from baseline (kg)	0.48 (3.60)	2.59 (4.09)	0.11
Extrapyramidal symptoms (DIEPSS)	11/20 (55%)	3/22 (14%)	0.0080
Patients requiring high-dose	8/20 (40%)	7/22 (32%)	0.75
Discontinuation for any cause	3/8 (38%)	3/7 (43%)	1.00
Improvement in PANSS (%)	30.2 (21.6)	28.2 (9.6)	0.82
50%≤ improvement in PANSS total score	2/8 (25%)	0/7 (0%)	0.45

Data represent mean (SD) or n/N (%), unless otherwise indicated. PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; CGI-I, Clinical Global Impression Improvement rating scale; GAF, Global Assessment of Functioning; DIEPSS, Drug-induced Extrapyramidal Symptom Scale.

表 3: Comparison of baseline characteristics between patients requiring high-dose and patients with conventional-dose.

	High-dose (n=15)	Conventional-dose (n=27)	<i>P</i>
N	15	27	
Age	37.4 (12.8)	36.7 (9.0)	0.85
Men	7/15 (47%)	14/27 (52%)	1.00
Substance dependence	2/15 (13%)	3/27 (11%)	1.00
Duration from onset (year)	9.9 (11.6)	8.1 (7.7)	0.56
Antipsychotic-naïve	6/15 (40%)	17/27 (63%)	0.20
Haloperidol injection received before enrollment	8/15 (53%)	6/27 (22%)	0.085
CGI-S	5.9 (0.7)	5.8 (0.9)	0.56
PANSS			
Total	120.5 (21.0)	105.2 (24.8)	0.051
Positive scale	32.6 (6.1)	30.5 (6.5)	0.30
Negative scale	28.9 (9.2)	20.9 (8.7)	0.0077
General psychopathology scale	58.9 (11.1)	53.8 (14.1)	0.23
GAF	20.3 (8.3)	23.7 (8.0)	0.20
BMI (kg/m ²)	21.1 (4.0)	21.7 (3.4)	0.66
PANSS total score at the time of starting high-dose	104.5 (21.5)		

Data represent mean (SD) or n/N (%), unless otherwise indicated. All substance dependence except one patient with benzodiazepine dependence in the conventional-dose group was alcohol dependence. ‘Haloperidol injection received before enrolment’: the maximal duration until enrollment was 3 days. CGI-S, Clinical Global Impression Severity rating scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; GAF, Global Assessment of Functioning; BMI, body mass index. Differences in age, duration from onset, CGI-S, PANSS, GAF, and BMI were calculated using the unpaired t-test. Differences in sex, and frequencies of substance dependence, antipsychotic-naïve, and haloperidol injection received before enrolment were calculated using the Fisher’s exact test.

表 4: Characteristics and serum olanzapine concentrations at the timing of oral 20 mg/day in patients who subsequently required high-dose olanzapine.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Age (year)	58	42	28	50	53
Sex	Male	Male	Female	Female	Female
Drug-naïve	no	no	no	yes	yes
Smoking	non	One pack of cigarettes / 4 weeks	non	non	non
Timing when the blood sample was collected after the increase in olanzapine to 20mg/day (day)	1	11	1	8	1
Timing when the blood sample was collected after taking olanzapine last time (hour)	16	12	16	11	16
Serum olanzapine concentration (ng/mL)	30.730	36.267	40.103	47.424	84.856
Discontinuation before 8 week period	no	no	yes	no	yes
The reason for discontinuation			NE		SE
The final improvement in PANSS (%)	42.4	31.0	32.3	31.4	24.6

NE, insufficient efficacy; SE, side effects; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

表 5: 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 6: 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 7: 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 8: 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 9: 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 10: 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 2weeks (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.

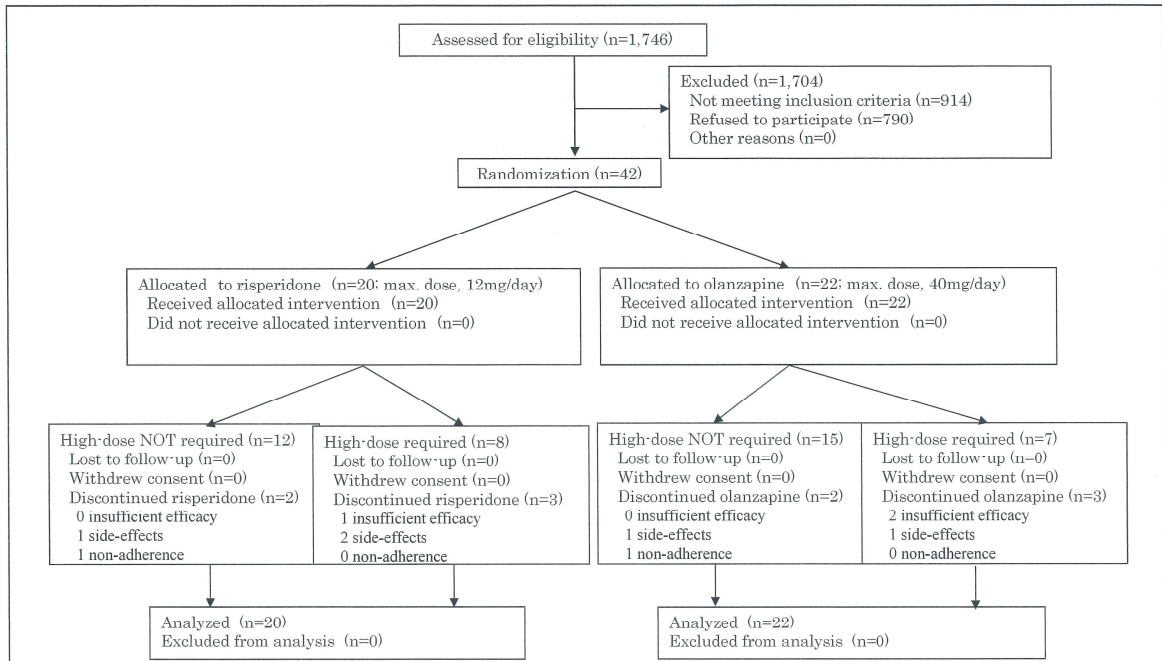


図1. 臨床疑問1に対する試験プロフィール

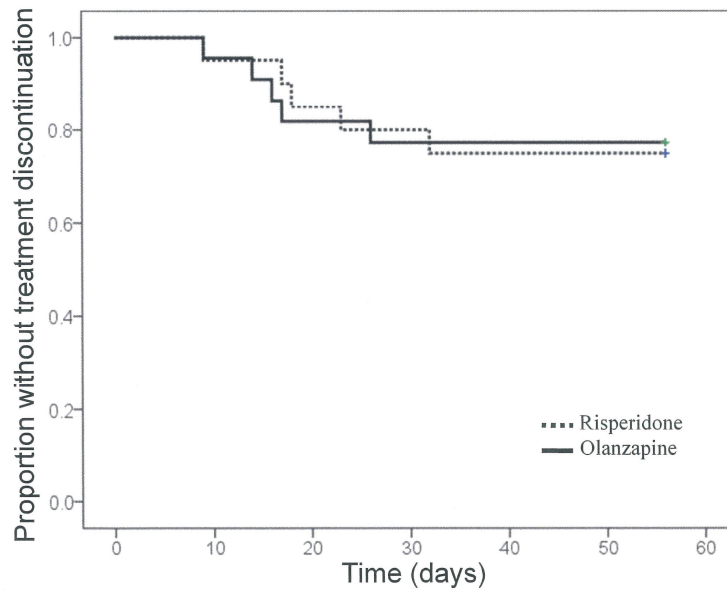


図2. 高用量可能としたRISとOLZにおける, 救急入院時から単剤投与中止までの時間の比較(すべての理由による投与中止をKaplan-Meier法で推計)

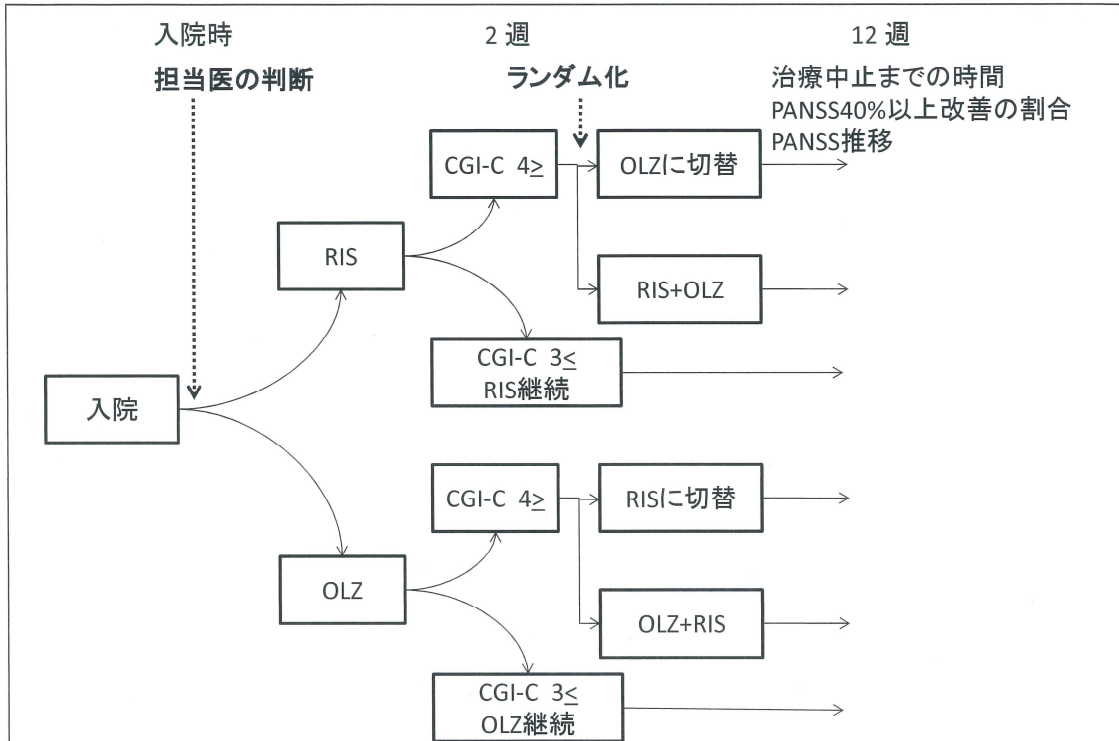


図3. 臨床疑問2の研究の流れ

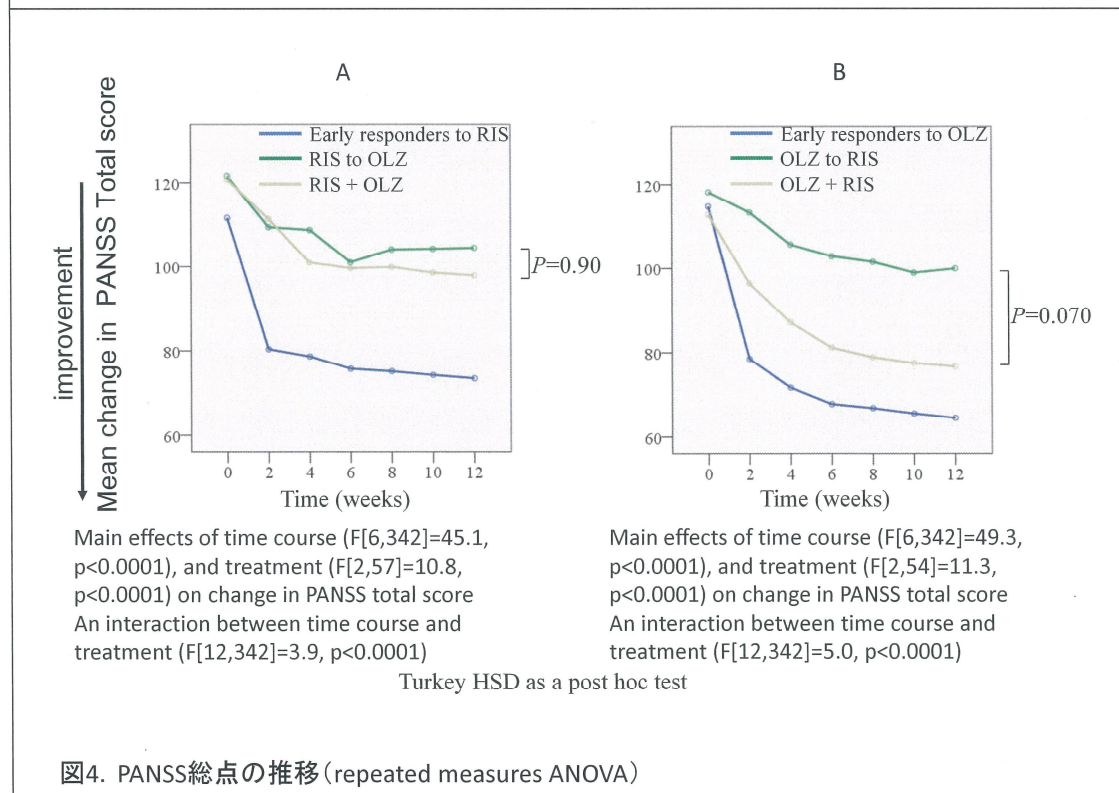


図4. PANSS総点の推移 (repeated measures ANOVA)

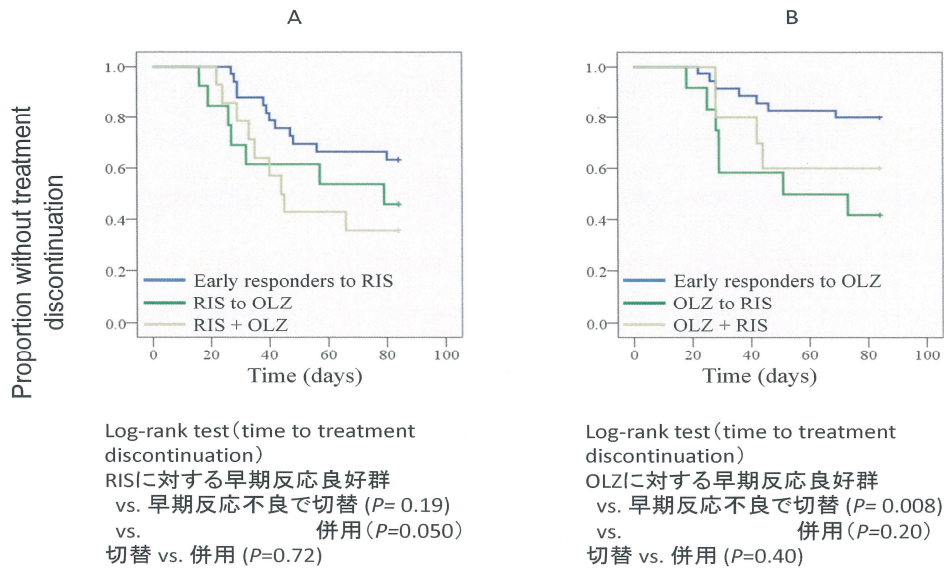


図5. Time to treatment discontinuation for any cause