

ゾルピデム (マイスリー[®]) 製造販売後臨床試験

—小児不眠症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験—

(6199-JC-0001)

試験総括報告書 概要

被験薬名 : ゾルピデム錠
対象疾患 : 不眠症

MGC 番号 : MGC1000763
報告書の日付 : 2010年10月12日

試験開始日 : 2007年3月6日 (最初の被験者同意日)
試験終了日 : 2009年12月30日 [最後の被験者評価日 (試験実施計画書で規定された最終評価日)]

総括報告書の責任者 : アステラス製薬株式会社
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
東京都板橋区蓮根 3-17-1
Tel : 03-5916-5340 Fax : 03-5916-5570

試験依頼者 : アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町 2-3-11
Tel : 03-3244-3000

本試験は医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) を遵守して実施された。

1 試験方法の概略

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名 : マイスリー [®] 錠 5 mg マイスリー [®] 錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定	
有効成分名 : ゾルピデム酒石酸塩		
試験課題名 : ゾルピデム (マイスリー [®]) 製造販売後臨床試験 ー小児不眠症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験ー		
総括報告書の責任者 : アステラス製薬株式会社 ■■■■■ ■■■ ■■■		
試験責任医師名 : ■■■ ■■■ 他		
試験実施医療機関 : ■■■■■ ■■■■ 他 計41施設		
公表文献 : 未公表		
試験期間 : 2年10カ月 (試験開始日から試験終了日までの期間) 試験開始日 : 2007年3月6日 (最初の被験者同意日) 試験終了日 : 2009年12月30日 [最終の被験者評価日 (試験実施計画書で規定された最終評価日)]	開発のフェーズ : 製造販売後臨床試験	
目的 : 小児 (12~18歳) 不眠症患者に対するゾルピデムの有効性, 安全性をプラセボを対照とした無作為化二重盲検群間比較法により検討する。		
試験デザイン・試験方法 : プラセボを対照とした無作為化多施設共同二重盲検群間比較試験 (中央登録法) 前観察期間として, 単盲検下にて観察期間用薬剤 (ゾルピデム錠プラセボ) を1日1回2錠, 就床直前に1週間投与した。二重盲検期間前半として, プラセボ群ではゾルピデム錠プラセボを2錠, ゾルピデム 5 mg 群及びゾルピデム 10 mg 群ではゾルピデム錠 5 mg とゾルピデム錠プラセボを各1錠, それぞれ1日1回, 就床直前に1週間投与した。二重盲検期間後半として, プラセボ群ではゾルピデム錠プラセボを2錠, ゾルピデム 5 mg 群ではゾルピデム錠 5 mg とゾルピデム錠プラセボを各1錠, ゾルピデム 10 mg 群ではゾルピデム錠 5 mg を2錠, それぞれ1日1回, 就床直前に1週間投与した。後観察期間として, 観察期間用薬剤 (ゾルピデム錠プラセボ) を1日1回2錠, 就床直前に1週間投与した。		

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名 : マイスリー®錠 5 mg マイスリー®錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定	
有効成分名 : ゾルピデム酒石酸塩		
目標症例数 : 有効性解析対象例として 40 例/群 合計 120 例 同意取得例として 150 例 【設定根拠】 ゾルピデム 5 mg 群とゾルピデム 10 mg 群を併合した群 (以下, ゾルピデム投与群) のプラセボ群に対する優越性を投与後の主観的睡眠潜時を用いて検証することとした。 海外で Sanofi-Aventis 社がゾルピデム MR 錠 (modified release 錠: 徐放製剤) 開発時に実施した, 成人の原発性不眠症患者を対象としたゾルピデム MR 錠 12.5 mg, ゾルピデム 10 mg, プラセボの二重盲検クロスオーバー比較試験を参考に例数を設計した。 当該試験では, ゾルピデム 10 mg 投与時及びプラセボ投与時の主観的睡眠潜時の平均値 (標準偏差) は 21 分 29 秒 (18 分 5 秒) 及び 44 分 24 秒 (40 分 3 秒) であり, 22 分 55 秒の差が認められた。 ゾルピデム 5 mg 投与時の主観的睡眠潜時データは存在しないが, その効果は 10 mg 投与時と同程度又はやや弱い効果と想定されること, 10 mg 投与群における増量前中止例については, 5 mg 投与時の主観的睡眠潜時を解析に用いること等を踏まえ, ゾルピデム投与群とプラセボ群の主観的睡眠潜時の差を 19 分と想定した。共通の標準偏差を 30 分, 有意水準を両側 5%, 検出力を 90% として例数を算出した結果, 1 群あたりの例数は 40 例となったことから, 有効性解析対象例を各群 40 例, 合計 120 例とした。 また, 当該症例数の妥当性の検討として, 小児の主観的睡眠潜時は成人よりもばらつきが大きくなる可能性があることから, 各群の症例数を 40 例, ゾルピデム投与群とプラセボ群の主観的睡眠潜時の差を 19 分, 共通の標準偏差を 35 分とした場合の検出力を算出した結果, 80%以上の検出力が得られた。 前観察期間における脱落率を 20%と想定し, 目標症例数を 150 例と設定した。		
診断及び選択・除外基準 : 以下の選択基準のすべてを満たし, かつ除外基準のいずれにも該当しない不眠症患者 [除: 統合失調症及び躁うつ病 (躁病及びうつ病を含む)] を対象とした。 1. 選択基準 <一次登録時> 1) 国際疾病分類第 10 改訂版 (ICD-10) で非器質性睡眠障害のうち, 非器質性不眠症と診断さ		

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名 : マイスリー®錠 5 mg マイスリー®錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定	
有効成分名 : ゾルピデム酒石酸塩		
<p>れた患者 [除 : 統合失調症及び躁うつ病 (躁病及びうつ病を含む)]</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) 不眠に対する非薬物療法 (生活指導, 認知行動療法, 精神療法等) を行っても, なお睡眠薬での治療が必要と判断された患者 3) 4 週以上継続して不眠を訴える患者 4) 健康調査票による前観察期間開始前 4 週間の通常の主観的睡眠潜時が 30 分以上 120 分以下である患者 5) 健康調査票による前観察期間開始前 4 週間の通常の 1 日総睡眠時間が 3 時間以上 7 時間以下である患者 6) 健康調査票による前観察期間開始前 4 週間の通常の就床時刻が午後 9 時から午前 1 時の間で, かつ就床時間が 6 時間以上 9 時間以下の患者 7) 同意取得時の年齢が 12 歳以上 18 歳以下の患者 8) 前観察期間開始時の体重が 35 kg 以上 80 kg 以下の患者で, かつローレル指数 [体重 (g) / 身長³ (cm) × 10⁴] が 100 以上 160 以下の患者 9) 入院・外来 : 不問 (前観察期間開始前 1 週間から変更不可) 10) 抗ヒスタミン薬 [H₁ ブロッカーのみ (含 : 総合感冒薬 ; 除 : 点眼薬, 点鼻薬及び外用薬)], 睡眠薬 (除 : ゾルピデム), 睡眠作用を目的とした抗不安薬, 抗うつ薬及び漢方薬を服用している場合, 前観察期間開始前に休薬期間を設定できる患者 11) 代諾者 (両親もしくは法的保護者) 及び被験者本人から文書による同意を取得できる患者 12) 睡眠調査票の記載が可能な患者 <p><二次登録時></p> <ol style="list-style-type: none"> 13) 試験薬服薬日の睡眠調査票による前観察期間中の主観的睡眠潜時が 3 夜以上で 1 夜あたり 30 分以上であり, 主観的睡眠潜時の平均が 30 分以上 120 分以下である患者 14) 試験薬服薬日の睡眠調査票による前観察期間中の平均 1 日総睡眠時間が 3 時間以上 7 時間以下である患者 15) 睡眠調査票による前観察期間中の毎日の就床時刻が午後 9 時から午前 1 時の間で, かつ毎日の就床時間が 6 時間以上 9 時間以下の患者 (但し就床時間については, 9 時間を超える日が 2 日以内であれば登録可とする) 16) 前観察期間が 5 日から 9 日である患者 17) 前観察期間中の睡眠調査票の記載が 3 日分以上ある患者 		

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名 : マイスリー [®] 錠 5 mg マイスリー [®] 錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定	
有効成分名 : ゾルピデム酒石酸塩		
<p>2. 除外基準</p> <p>除外基準 1), 2), 7), 8) については, 小児用の精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I.-KID) も用いて判断した。</p> <p><一次登録時></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 統合失調症又は躁うつ病 (躁病及びうつ病を含む) と診断された患者 2) 注意欠陥/多動性障害と診断された患者 3) 慢性閉塞性肺疾患, 気管支喘息, 結合組織炎症候群, 慢性疲労症候群, リウマチ性疾患, アトピー性皮膚炎等の身体的疾患による不眠の患者 4) 健康調査票及び「むずむず脚症候群・周期性四肢運動障害・睡眠時無呼吸症候群の診断に関する問診票」で, むずむず脚症候群, 周期性四肢運動障害, 睡眠時無呼吸症候群と疑われた患者 5) 睡眠相後退症候群と診断された患者 6) 月経前症候群あるいは月経前不快気分障害と診断された患者 7) アルコール依存性睡眠障害患者 8) アルコール依存症又は薬物依存症の患者, あるいはこれらの既往を有する患者 9) 抗パーキンソン病薬, 降圧薬, ステロイド製剤等による薬原性不眠の患者 10) 前観察期間開始前 12 週間以内に 5 時間以上の時差を伴う海外旅行をした患者 11) 前観察期間開始前 2 週間以内にゾルピデムを服用したことがある患者 12) ゾルピデムの成分に対し過敏症の既往のある患者 13) 重症筋無力症の患者 14) 急性狭隅角緑内障の患者 15) 肺性心, 肺気腫, 気管支喘息及び脳血管障害の急性期などで呼吸機能が高度に低下している患者 16) 器質性脳障害を有する患者 17) てんかんと診断された患者 18) 重篤な心疾患, 肝疾患, 腎疾患, 血液疾患*を有する患者 ※「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号) のグレード 3 を参考とした。 19) 妊婦, 妊娠を希望している女性又は授乳期の女性 		

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)																								
商品名 : マイスリー®錠 5 mg マイスリー®錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定																									
有効成分名 : ゾルピデム酒石酸塩																										
<p>20) 基礎疾患が急性期又は増悪期にあり症状が不安定な患者</p> <p>21) 原動機付自転車, 自動二輪, 自動車等の運転等危険を伴う機械操作に従事する患者</p> <p>22) 同意取得前 12 週間以内に他の製造販売後臨床試験又は治験に参加した患者</p> <p>23) その他試験責任医師又は分担医師が対象として不適当と判断した患者</p> <p><二次登録時></p> <p>二次登録時に, 一次登録時の除外基準 1) ~9), 13) ~21), 23) 及び以下の除外基準に抵触していないことを確認した。</p> <p>24) 前観察期間中に併用禁止薬を服用, 又は併用禁止療法を実施した患者</p> <p>25) 前観察期間中の服薬率が 50%未満の患者</p> <p>26) 前観察期間中に入院・外来に変更を生じた患者</p> <p>27) 試験責任医師又は分担医師が, 前観察期間開始時の臨床検査等により, 対象として不適当と判断した患者</p>																										
<p>試験薬, 投与量及び投与方法 :</p> <p>1. 試験薬及びロット番号</p> <p>前観察期間用薬剤</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験薬</th> <th>包装ロット番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾルピデム錠プラセボ</td> <td>ゾルピデム酒石酸塩を含有しない, ゾルピデム錠 5 mg と識別不能な, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠</td> <td>████████</td> </tr> </tbody> </table> <p>被験薬</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験薬</th> <th>包装ロット番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾルピデム錠 5 mg</td> <td>1 錠中にゾルピデム酒石酸塩として 5 mg を含有する, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠</td> <td>████████</td> </tr> </tbody> </table> <p>対照薬</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験薬</th> <th>包装ロット番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾルピデム錠プラセボ</td> <td>ゾルピデム酒石酸塩を含有しない, ゾルピデム錠 5 mg と識別不能な, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠</td> <td>████████</td> </tr> </tbody> </table> <p>後観察期間用薬剤</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験薬</th> <th>包装ロット番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾルピデム錠プラセボ</td> <td>ゾルピデム酒石酸塩を含有しない, ゾルピデム錠 5 mg と識別不能な, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠</td> <td>████████</td> </tr> </tbody> </table>			試験薬		包装ロット番号	ゾルピデム錠プラセボ	ゾルピデム酒石酸塩を含有しない, ゾルピデム錠 5 mg と識別不能な, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠	████████	試験薬		包装ロット番号	ゾルピデム錠 5 mg	1 錠中にゾルピデム酒石酸塩として 5 mg を含有する, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠	████████	試験薬		包装ロット番号	ゾルピデム錠プラセボ	ゾルピデム酒石酸塩を含有しない, ゾルピデム錠 5 mg と識別不能な, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠	████████	試験薬		包装ロット番号	ゾルピデム錠プラセボ	ゾルピデム酒石酸塩を含有しない, ゾルピデム錠 5 mg と識別不能な, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠	████████
試験薬		包装ロット番号																								
ゾルピデム錠プラセボ	ゾルピデム酒石酸塩を含有しない, ゾルピデム錠 5 mg と識別不能な, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠	████████																								
試験薬		包装ロット番号																								
ゾルピデム錠 5 mg	1 錠中にゾルピデム酒石酸塩として 5 mg を含有する, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠	████████																								
試験薬		包装ロット番号																								
ゾルピデム錠プラセボ	ゾルピデム酒石酸塩を含有しない, ゾルピデム錠 5 mg と識別不能な, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠	████████																								
試験薬		包装ロット番号																								
ゾルピデム錠プラセボ	ゾルピデム酒石酸塩を含有しない, ゾルピデム錠 5 mg と識別不能な, 淡いだいだい色の円形フィルムコート錠	████████																								

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表		(審査当局使用欄)	
商品名 : マイスリー®錠 5 mg マイスリー®錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定			
有効成分名 : ゾルピデム酒石酸塩				
2. 投与量及び投与方法				
前観察期間・後観察期間 : ゾルピデム錠プラセボ 2 錠を 1 日 1 回 (就床直前) に経口投与した。				
二重盲検期間 : ゾルピデム錠 5 mg, ゾルピデム錠プラセボを以下の組み合わせで, 1 日 1 回 2 錠 (就床直前) を経口投与した。				
	前観察期間 (プラセボ単盲検)	二重盲検期間 前半	二重盲検期間 後半	後観察期間 (プラセボ単盲検)
プラセボ群	P 2 錠	P 2 錠	P 2 錠	P 2 錠
ゾルピデム 5 mg 群	P 2 錠	P 1 錠 Z 1 錠	P 1 錠 Z 1 錠	P 2 錠
ゾルピデム 10 mg 群	P 2 錠	P 1 錠 Z 1 錠	Z 2 錠	P 2 錠
P : ゾルピデム錠プラセボ, Z : ゾルピデム錠 5 mg				
【設定根拠】 投与量は, 添付文書で 1 日 1 回 5~10 mg とされていることと, ゾルピデムの使用成績調査において, 12 歳~18 歳の患者 30 例に対し 5 mg と 10 mg が投与され, 副作用は 30 例中 5 例 (5 件) に認められ, いずれも軽微な事象であり, 成人と比べ小児に特異的な事象は認められなかったことから, 本試験においても 1 日 1 回 5 mg 及び 10 mg を設定した。 なお, 添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において, 本剤を投与する場合には少量 (1 回 5 mg) から投与を開始することとされているため, ゾルピデム酒石酸塩として 1 日 1 回 5 mg から投与を開始し, 「安全性確認のための問診票」にて安全性を確認した上で 1 日 1 回 10 mg に増量することとした (ゾルピデム 10 mg 群)。 投与方法は, ゾルピデムの添付文書に従い設定した。				
評価期間 :				
前観察期間 (プラセボ単盲検) : 1 週間				
二重盲検期間前半 : 1 週間				
二重盲検期間後半 : 1 週間				
後観察期間 (プラセボ単盲検) : 1 週間				

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名 : マイスリー®錠 5 mg マイスリー®錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定	
有効成分名 : ゾルピデム酒石酸塩		
併用治療 (薬剤及び療法) : 1. 併用禁止薬・併用禁止療法 下記の薬剤, 療法については, 前観察期間開始日以降, 試験期間中の使用を禁止した。 1) 抗うつ薬 (除: 後述の条件付併用可能薬), 抗不安薬 (除: 後述の条件付併用可能薬), 抗精神病薬, 抗躁薬, 抗てんかん薬, 睡眠薬, 脳循環・代謝改善薬, 抗パーキンソン病薬, 精神刺激薬, 中枢神経系に作用する漢方薬 2) 抗ヒスタミン薬 [H ₁ ブロッカーのみ (含: 総合感冒薬; 除: 点眼薬, 点鼻薬及び外用薬)] 3) ブロムワレリル尿素を含有する鎮静薬 4) 不眠に対する認知行動療法 (刺激制御療法, 睡眠制限療法等), 高照度光療法 5) メラトニン, セント・ジョーンズ・ワートを含有する医療用医薬品, サプリメント及び健康補助食品 6) ビタミンB ₁₂ を主成分とする医療用医薬品 (除: 点眼薬, 点鼻薬及び外用薬) 7) グリシンを含有する睡眠作用を目的としたサプリメント及び健康補助食品 8) リファンピシン 9) フェノチアジン誘導体, バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制薬 10) 麻酔薬 11) 他の製造販売後臨床試験薬及び治験薬 2. 条件付併用可能薬 1) 抗うつ薬, 抗不安薬については, 対象疾患 (不眠症) 以外に対する治療薬として, 前観察期間開始前 1 週間より就床時以外に使用している場合に限り, 試験期間中用法・用量を変更せずに使用可能とした。 2) カフェインを含有する総合感冒薬, 解熱鎮痛薬及び医薬部外品については, 就床 10 時間以上前の頓用は可とした。		

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定	(審査当局使用欄)
商品名 : マイスリー®錠 5 mg マイスリー®錠 10 mg		
有効成分名 : ゾルピデム酒石酸塩		

評価項目, 評価スケジュール及び評価基準 :

	試験 開始前	前観察期間 ^{a)} -1 週	二重盲検期間			後観察期間 3 週	中止時
			前半		後半		
			0 週	1 週	2 週		
受診	●	●	●	●	●	●	●
同意取得	●						
被験者背景	●						
健康調査票	●						
M.I.N.I.-KID	●						
症例一次登録		●					
症例二次登録			●				
試験薬	処方	●	●	●	●		
	回収		●	●	●	●	●
睡眠 調査票	手交	●	●	●	●		
	回収		●	●	●	●	●
安全性確認のた めの問診票 ^{b)}				●			
体重		●			●		● ^{c)}
血圧・脈拍数		●			●		● ^{c)}
一般臨床検査		●			●		● ^{c)}
妊娠検査 ^{d)}		●					
有害事象	← ^{e)} →						

- a) 前観察期間開始前に以下の薬剤が使用されていた場合には, それぞれ規定の休薬期間を設定した。
 ・抗ヒスタミン薬 [H₁ ブロッカーのみ (含: 総合感冒薬; 除: 点眼薬, 点鼻薬及び外用薬)] 及び睡眠作用を目的とした漢方薬: 7日間以上 (最終服薬日を1日目とした)
 ・睡眠薬 (除: ゾルピデム), 睡眠作用を目的とした抗不安薬及び抗うつ薬: 7日間又は消失半減期の3倍のいずれか長い期間以上 (最終服薬日を1日目とした)
- b) 被験者の安全性確認を行い, 二重盲検期間後半への移行を決定した。
- c) 前観察期間中又は後観察期間中に中止となった被験者は, 中止になった時点で体重, 血圧・脈拍数の測定及び一般臨床検査を実施しなかった。
- d) 女性患者のみ実施した。ただし, 月経開始前, 子宮摘出, 卵巣摘出等明らかに妊娠の可能性が否定できる場合は実施しなくてもよいこととした。
- e) 有害事象に該当しないが, 「同意から試験薬投与までに生じた好ましくない医療上のできごと」として調査した。

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名 : マイスリー [®] 錠 5 mg マイスリー [®] 錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定	
有効成分名 : ゾルピデム酒石酸塩		
<p>1. 有効性 :</p> <p>主要評価項目 : 二重盲検期間中の睡眠潜時の 1 日平均 (睡眠調査票による) 副次評価項目 : 二重盲検期間中の総睡眠時間の 1 日平均 (睡眠調査票による) 二重盲検期間中の途中覚醒回数の 1 日平均 (睡眠調査票による) 二重盲検期間中の途中覚醒時間の 1 日平均 (睡眠調査票による) 二重盲検期間中の患者の印象 (睡眠調査票による)</p> <p>2. 安全性 :</p> <p>好ましくない医療上のできごと, 有害事象, 依存性 (耐性及び退薬症候), 一般臨床検査, バイタルサイン (体重, 血圧・脈拍数)</p>		
<p>統計解析 :</p> <p>1. 解析対象集団 :</p> <p>Full Analysis Set (FAS) : 二重盲検期間用薬剤を 1 回以上服用し, 二重盲検期間用薬剤投与後に有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定されている被験者</p> <p>Per Protocol Set (PPS) : FAS に含まれる被験者のうち, 以下の基準を満たす被験者</p> <p>1) 選択基準に合致し, 除外基準に抵触しない被験者</p> <p>2) 二重盲検期間後半における睡眠調査票の睡眠潜時の評価が, 3 日以上利用可能である被験者</p> <p>なお, 上記 2) の基準を満たさない場合でも, 効果不十分にて中止した被験者については PPS に含めることとした。</p> <p>安全性解析対象集団 : 二重盲検期間用薬剤の投与が行われている被験者</p> <p>2. 被験者背景及びその他の基準値 :</p> <p>FAS, PPS 及び安全性解析対象集団を対象として, ゾルピデム投与群, ゾルピデム 5 mg 群, ゾルピデム 10 mg 群, プラセボ群毎に患者背景項目及び前観察期間の測定値について分布を示した。データの尺度・性質に応じてχ^2検定, Fisher 検定, 2 標本 t 検定等を用いてゾルピデム投与群とプラセボ群の分布の不均衡を調べた (両側有意水準 5%を目安)。分布が不均衡な項目があり, 臨床的に主要評価項目に影響があると考えられた場合には, その項目による調整をした解析を実施し, 主要評価項目の主要な解析に及ぼす影響を検討した。</p>		

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名 : マイスリー®錠 5 mg マイスリー®錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定	
有効成分名 : ゾルピデム酒石酸塩		
<p>3. 有効性 :</p> <p>FAS を対象に、主要評価項目 (二重盲検期間中の睡眠潜時の 1 日平均) に対する主要な解析として、二重盲検期間最終の睡眠潜時の 1 日平均について、前観察期間中の睡眠潜時の 1 日平均を共変量として以下のモデルを用いた共分散分析を行い、群間差 (ゾルピデム投与群-プラセボ群) について調整済み平均とその標準誤差、両側 95%信頼区間を示した。また、副次的な解析として PPS を対象に同様の解析を実施した。また、ゾルピデム投与群、ゾルピデム 5 mg 群、ゾルピデム 10 mg 群、プラセボ群の各投与群について、各期間の平均値及び前観察期間からの変化量 (各期間の平均値-前観察期間の平均値) の要約統計量を示した。</p> <p>モデル : 二重盲検期間最終の睡眠潜時の 1 日平均 = 薬剤群 (プラセボ群又はゾルピデム投与群) + 前観察期間中の睡眠潜時の 1 日平均</p> <p>FAS を対象に、副次評価項目 (二重盲検期間中の総睡眠時間の 1 日平均、二重盲検期間中の途中覚醒回数の 1 日平均、二重盲検期間中の途中覚醒時間の 1 日平均) に対し、主要評価項目と同様の共分散分析を実施した。また、各副次評価項目に対し、主要評価項目と同様に各投与群について、各期間の平均値及び前観察期間からの変化量の要約統計量を示した。二重盲検期間中の患者の印象については項目毎に、カテゴリにスコアを割り当て、平均スコアについて、上記、副次評価項目と同様の解析を実施した。</p> <p>4. 安全性 :</p> <p>二重盲検期間用薬剤投与後の有害事象の有無、二重盲検期間用薬剤投与後の有害事象による中止の有無について例数、割合を示し、Fisher 検定を用いて各群間の比較を行った。臨床検査については要約統計量の算出あるいはクロス表を作成した。なお、有害事象の集計では、MedDRA/J Ver.12.1 を用いて医師記載用語を読み替えた。</p>		
報告書の日付 : 2010 年 10 月 12 日		

2 結果

2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

同意取得例の内訳を図 1 に、解析対象集団の内訳を表 1 に示す。

試験参加の同意が得られた 164 例のうち、一次登録除外例 8 例及び二次登録除外例 34 例を除いた 122 例が適格被験者として二次登録された。これら 122 例は無作為に割り付けられ、プラセボ群 43 例、ゾルピデム 5 mg 群 (以下, 5 mg 群) 38 例、ゾルピデム 10 mg 群 (以下, 10 mg 群) 41 例 (以下同順) となった。各薬剤群に割り当てられた全被験者に、二重盲検期用薬剤が投与された。二重盲検期用薬剤投与例のすべてが有効性の主たる解析対象である FAS 及び安全性の解析対象である安全性解析対象集団となった。このうち PPS は 111 例 (41 例, 34 例, 36 例) であった。

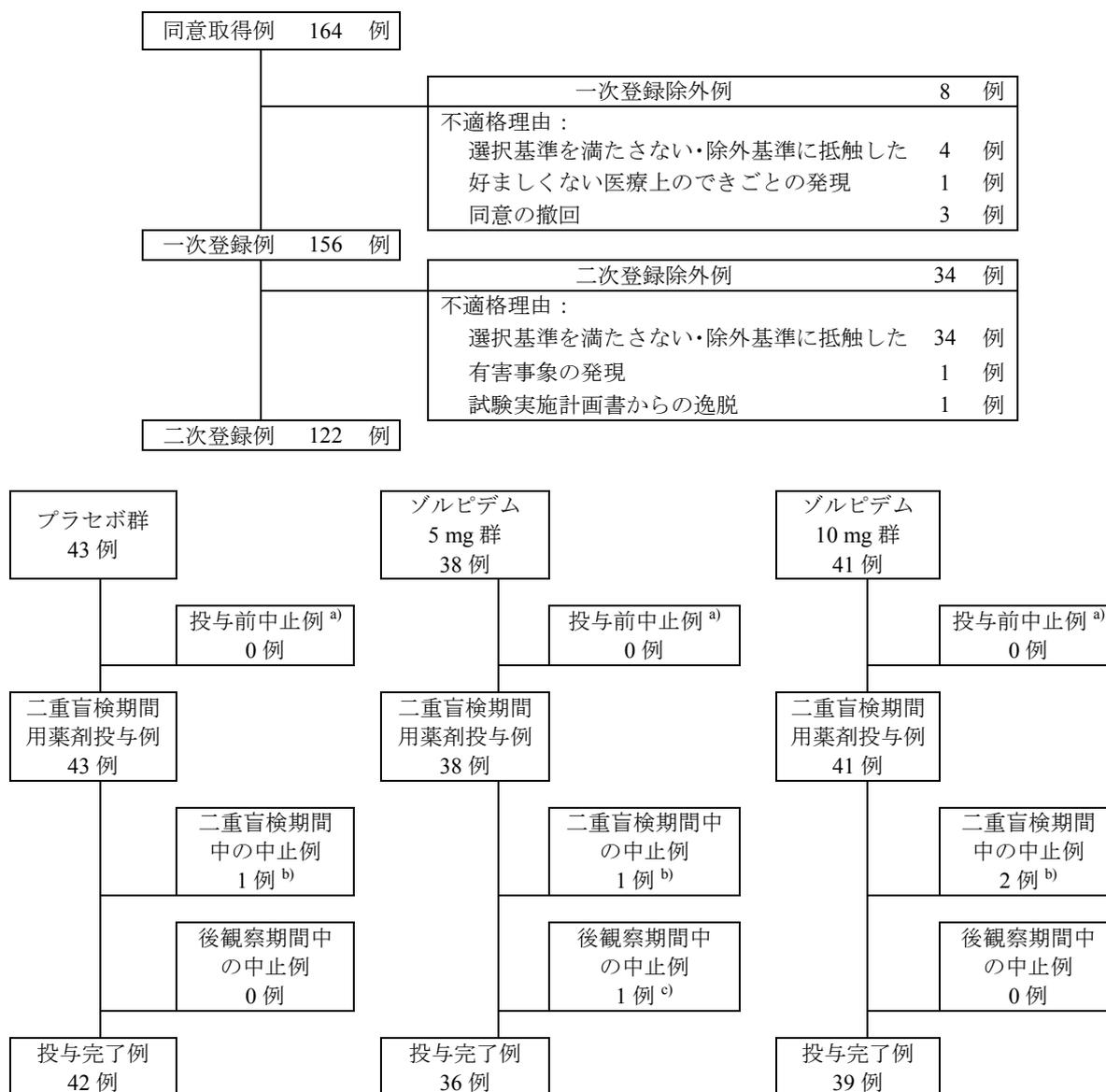


図 1 同意取得例の内訳

Source : 総括報告書 図 1

- a) 二重盲検期間用薬剤の投与前中止例
- b) 二重盲検期間中の中止例の主要な理由 : 選択基準を満たさない・除外基準に抵触した (5 mg 群及び 10 mg 群それぞれ 1 例) , 有害事象の発現 (10 mg 群 1 例) , 効果不十分 (プラセボ群 1 例)
- c) 後観察期間中の中止の理由 : 選択基準を満たさない・除外基準に抵触した

表 1 解析対象集団の内訳

		プラセボ群	ゾルピデム 投与群	ゾルピデム 5 mg 群	ゾルピデム 10 mg 群
二次登録例		43	79	38	41
FAS の採否	採用	43 (100.0)	79 (100.0)	38 (100.0)	41 (100.0)
	不採用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PPS の採否	採用	41 (95.3)	70 (88.6)	34 (89.5)	36 (87.8)
	不採用	2 (4.7)	9 (11.4)	4 (10.5)	5 (12.2)
安全性解析 対象集団の採否	採用	43 (100.0)	79 (100.0)	38 (100.0)	41 (100.0)
	不採用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

度数集計データは例数 (%) を示す。

Source : 総括報告書 表 2

2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2 に示す。

FAS 及び安全性解析対象集団の被験者背景では、身長は平均値は、プラセボ群で 163.59 cm, 5 mg 群及び 10 mg 群を併合したゾルピデム投与群で 160.43 cm であり、群間に不均衡が認められた (P=0.037, 2 標本 t 検定) が、それ以外の項目について、プラセボ群とゾルピデム投与群との群間に不均衡は認められなかった。また、不眠の原因となる主原疾患の内訳は、いずれの薬剤群でも「無」の割合が 70%以上を占めた。

表 2 人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	解析対象例数	プラセボ群	ゾルピデム 投与群	ゾルピデム 5 mg 群	ゾルピデム 10 mg 群	統計解析手法 検定結果 ^{a)}
性別	男	20 (46.5)	29 (36.7)	19 (50.0)	10 (24.4)	Fisher 検定 P=0.336
	女	23 (53.5)	50 (63.3)	19 (50.0)	31 (75.6)	
年齢 (歳)	症例数	43	79	38	41	2 標本 t 検定 P=0.722
	平均値	15.7	15.6	15.7	15.4	
	標準偏差	1.71	1.75	2.01	1.48	
	最小値	12	12	12	12	
	中央値	16.0	16.0	16.0	16.0	
	最大値	18	18	18	18	
身長 (cm)	症例数	43	79	38	41	2 標本 t 検定 P=0.037
	平均値	163.59	160.43	162.34	158.66	
	標準偏差	8.922	7.281	7.754	6.410	
	最小値	146.3	142.8	142.8	147.7	
	中央値	163.80	160.00	162.65	157.00	
	最大値	180.8	177.4	177.4	172.5	
体重 (kg)	症例数	43	79	38	41	2 標本 t 検定 P=0.123
	平均値	55.31	52.88	54.18	51.68	
	標準偏差	9.066	7.759	7.897	7.525	
	最小値	39.1	39.5	40.0	39.5	
	中央値	52.90	52.10	54.05	51.00	
	最大値	77.1	73.0	71.0	73.0	
ローレル 指数	症例数	43	79	38	41	2 標本 t 検定 P=0.565
	平均値	126.34	128.12	126.73	129.42	
	標準偏差	16.449	16.201	15.835	16.622	
	最小値	100.6	102.1	103.9	102.1	
	中央値	125.55	124.23	123.72	126.25	
	最大値	159.5	159.7	159.7	159.7	
罹病期間 (カ月)	症例数	43	78	38	40	2 標本 t 検定 P=0.793
	平均値	15.6	16.8	21.3	12.4	
	標準偏差	18.16	25.39	32.06	16.06	
	最小値	2	1	2	1	
	中央値	7.0	6.0	5.0	6.5	
	最大値	70	126	126	78	

解析対象 : FAS, 安全性解析対象集団

度数集計データは, 例数 (%) を示す。

a) 5 mg 群及び 10 mg 群を併合したゾルピデム投与群とプラセボ群の分布の不均衡の検討

Source : 総括報告書 表 4

2.3 治療方法の遵守及び試験薬の曝露

二重盲検期間の服薬率の平均値は, プラセボ群 98.85%, ゾルピデム投与群 97.88%, 5 mg 群 97.67%, 10 mg 群 98.08% (以下同順) であり, いずれの薬剤群でも良好であった。服薬日数及び服薬期間の平均値は, 各薬剤群それぞれ 14.0 日及び 14.1 日, 13.4 日及び 13.7 日, 13.7 日及び 14.0 日, 13.1 日及び 13.4 日であり, いずれの薬剤群でも投与状況は良好であった。

2.4 有効性

有効性評価項目については FAS における結果を示した。

2.4.1 主要評価項目 : 二重盲検期間中の睡眠潜時の 1 日平均 (プラセボ群対ゾルピデム投与群)

前観察期間中及び二重盲検期間最終の睡眠潜時の 1 日平均を表 3 に要約した。

前観察期間中の睡眠潜時の 1 日平均を共変量とした共分散分析の結果、二重盲検期間最終の睡眠潜時の 1 日平均について、5 mg 群及び 10 mg 群を併合したゾルピデム投与群はプラセボ群に対する優越性を示した (調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間] : -11.35 [-19.421~-3.287] 分, P=0.006)。

表 3 睡眠潜時の 1 日平均

項目	睡眠潜時の 1 日平均 (分)			
	平均値 ± 標準偏差		群間差 ^{a)}	
	前観察期間	二重盲検期間最終	調整済み平均値 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ群 (n=43)	56.25 ± 22.266	44.34 ± 22.811	-	-
ゾルピデム投与群 (n=79)	58.50 ± 24.058	34.44 ± 27.910	ゾルピデム投与群-プラセボ群 -11.35 [-19.421~-3.287]	P=0.006
ゾルピデム 5 mg 群 (n=38)	56.84 ± 22.795	33.29 ± 27.219	ゾルピデム 5 mg 群-プラセボ群 -11.43 [-20.935~-1.918]	P=0.019
ゾルピデム 10 mg 群 (n=41)	60.04 ± 25.356	35.51 ± 28.831	ゾルピデム 10 mg 群-プラセボ群 -11.29 [-20.629~-1.943]	P=0.018

解析対象 : FAS

a) 前観察期間中の睡眠潜時の 1 日平均を共変量とし、以下のモデルを用いた二重盲検期間最終の睡眠潜時の 1 日平均の共分散分析

モデル : 二重盲検期間最終の睡眠潜時の 1 日平均 = 薬剤群 + 前観察期間中の睡眠潜時の 1 日平均

Source : 総括報告書 表 8

2.4.2 副次評価項目

本試験の副次評価項目では、プラセボ群に対するゾルピデム投与群、5 mg 群及び10 mg 群での多群比較、複数ある副次評価項目での多項目比較に関する多重性の調整は行わなかった。

2.4.2.1 二重盲検期間中の睡眠潜時の1日平均 (プラセボ群対5 mg 群, 10 mg 群)

前観察期間中の睡眠潜時の1日平均を共変量とした共分散分析の結果、二重盲検期間最終の睡眠潜時の1日平均は、プラセボ群に比べて5 mg 群, 10 mg 群で短く(調整済み平均値の群間差[95%信頼区間]:それぞれ-11.43 [-20.935~-1.918] 分, -11.29 [-20.629~-1.943] 分), いずれの用量でもプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(それぞれ P=0.019, P=0.018) (表 3)。

2.4.2.2 二重盲検期間中の総睡眠時間の1日平均

前観察期間中及び二重盲検期間最終の総睡眠時間の1日平均を表 4 に要約した。

前観察期間中の総睡眠時間の1日平均を共変量とした共分散分析の結果、二重盲検期間最終の総睡眠時間の1日平均において、ゾルピデム投与群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間]: 26.98 [11.841~42.127] 分, p<0.001)。ゾルピデムの各投与量群とプラセボ群の対比較では、二重盲検期間最終の総睡眠時間の1日平均は、プラセボ群に比べて5 mg 群, 10 mg 群で用量増加に伴って増加し(調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間]:それぞれ 17.23 [-0.334~34.788] 分, 36.04 [18.821~53.267] 分), 10 mg 群ではプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(それぞれ P=0.054, P<0.001)。

表 4 総睡眠時間の1日平均

項目	総睡眠時間の1日平均 (分)			
	平均値 ± 標準偏差		群間差 ^{a)}	
	前観察期間	二重盲検期間最終	調整済み平均値 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ群 (n=43)	351.28 ± 35.679	378.77 ± 51.634	-	-
ゾルピデム投与群 (n=79)	350.76 ± 41.817	405.21 ± 60.807	ゾルピデム投与群-プラセボ群 26.98 [11.841~42.127]	P<0.001
ゾルピデム 5 mg 群 (n=38)	355.38 ± 42.707	400.34 ± 50.727	ゾルピデム 5 mg 群-プラセボ群 17.23 [-0.334~34.788]	P=0.054
ゾルピデム 10 mg 群 (n=41)	346.48 ± 41.034	409.73 ± 69.184	ゾルピデム 10 mg 群-プラセボ群 36.04 [18.821~53.267]	P<0.001

解析対象 : FAS

a) 前観察期間中の総睡眠時間の1日平均を共変量とし、以下のモデルを用いた二重盲検期間最終の総睡眠時間の1日平均の共分散分析

モデル : 二重盲検期間最終の総睡眠時間の1日平均 = 薬剤群 + 前観察期間中の総睡眠時間の1日平均

Source : 総括報告書 表 9

2.4.2.3 二重盲検期間中の途中覚醒回数の1日平均

前観察期間中及び二重盲検期間最終の途中覚醒回数の1日平均を表5に要約した。

前観察期間中の途中覚醒回数の1日平均を共変量とした共分散分析の結果、二重盲検期間最終の途中覚醒回数の1日平均において、ゾルピデム投与群のプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった(調整済み平均値の群間差[95%信頼区間]: -0.20[-0.423~0.024]回, p=0.079)。ゾルピデムの各投与量群とプラセボ群の対比較では、二重盲検期間最終の途中覚醒回数の1日平均は、プラセボ群に比べて5mg群、10mg群で用量増加に伴って減少したものの(調整済み平均値の群間差[95%信頼区間]:それぞれ-0.16[-0.424~0.102]回, -0.24[-0.494~0.023]回)、いずれの用量もプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった(それぞれP=0.227, P=0.073)。

表5 途中覚醒回数の1日平均

項目	途中覚醒回数の1日平均(回)			
	平均値 ± 標準偏差		群間差 ^{a)}	
	前観察期間	二重盲検期間最終	調整済み平均値 [95%信頼区間]	P値
プラセボ群 (n=43)	1.07 ± 0.848	0.90 ± 0.835	-	-
ゾルピデム投与群 (n=79)	1.27 ± 1.076	0.84 ± 0.924	ゾルピデム投与群-プラセボ群 -0.20 [-0.423~0.024]	P=0.079
ゾルピデム5mg群 (n=38)	1.27 ± 1.281	0.87 ± 1.010	ゾルピデム5mg群-プラセボ群 -0.16 [-0.424~0.102]	P=0.227
ゾルピデム10mg群 (n=41)	1.28 ± 0.860	0.81 ± 0.848	ゾルピデム10mg群-プラセボ群 -0.24 [-0.494~0.023]	P=0.073

解析対象 : FAS

a) 前観察期間中の途中覚醒回数の1日平均を共変量とし、以下のモデルを用いた二重盲検期間最終の途中覚醒回数の1日平均の共分散分析

モデル : 二重盲検期間最終の途中覚醒回数の1日平均 = 薬剤群 + 前観察期間中の途中覚醒回数の1日平均

Source : 総括報告書 表10

2.4.2.4 二重盲検期間中の途中覚醒時間の1日平均

前観察期間中及び二重盲検期間最終の途中覚醒時間の1日平均を表6に要約した。

前観察期間中の途中覚醒時間の1日平均を共変量とした共分散分析の結果、二重盲検期間最終の途中覚醒時間の1日平均において、ゾルピデム投与群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(調整済み平均値の群間差[95%信頼区間]: -5.96[-10.490~-1.437]分, p=0.010)。ゾルピデムの各投与量群とプラセボ群の対比較では、二重盲検期間最終の途中覚醒時間の1日平均は、プラセボ群に比べて5mg群、10mg群で減少し(調整済み平均値の群間差[95%信頼区間]:それぞれ-5.90[-11.199~-0.604]分, -6.02[-11.269~-0.776]分)、いずれの用量もプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(それぞれP=0.029, P=0.025)。

表 6 途中覚醒時間の1日平均

項目	途中覚醒時間の1日平均 (分)			
	平均値 ± 標準偏差		群間差 ^{a)}	
	前観察期間	二重盲検期間最終	調整済み平均値 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ群 (n=43)	15.72 ± 16.204	13.03 ± 14.085	-	-
ゾルピデム投与群 (n=79)	23.48 ± 25.006	12.75 ± 22.845	ゾルピデム投与群-プラセボ群 -5.96 [-10.490~-1.437]	P=0.010
ゾルピデム 5 mg 群 (n=38)	21.54 ± 24.290	11.39 ± 21.535	ゾルピデム 5 mg 群-プラセボ群 -5.90 [-11.199~-0.604]	P=0.029
ゾルピデム 10 mg 群 (n=41)	25.27 ± 25.820	14.01 ± 24.194	ゾルピデム 10 mg 群-プラセボ群 -6.02 [-11.269~-0.776]	P=0.025

解析対象 : FAS

a) 前観察期間中の途中覚醒時間の1日平均を共変量とし、以下のモデルを用いた二重盲検期間最終の途中覚醒時間の1日平均の共分散分析

モデル : 二重盲検期間最終の途中覚醒時間の1日平均 = 薬剤群 + 前観察期間中の途中覚醒時間の1日平均

Source : 総括報告書 表 11

2.4.2.5 二重盲検期間中の患者の印象の1日平均

患者の印象に関する7項目(質問1:昨夜よく眠れましたか?, 質問2:今朝起きた後、頭がスッキリしていましたか?, 質問3:昨夜の睡眠に満足しましたか?, 質問4:日中の気分はよかったですか?, 質問5:日中のからだの調子はよかったですか?, 質問6:日中、元気いっぱいでしたか?, 質問7:日中、ものごと(勉強や仕事など)に集中することができましたか?)の質問に対する回答を1点から5点(高いほど好印象)でスコア化し、各項目の1日平均スコアを算出した。前観察期間中の患者の印象の1日平均を共変量とした共分散分析の結果、各質問の1日平均において、ゾルピデム投与群のプラセボ群との調整済み平均値の群間差[95%信頼区間]は、質問1が0.37 [0.112~0.628], 質問2が0.37 [0.107~0.626], 質問3が0.33 [0.068~0.586], 質問4が0.30 [0.099~0.508], 質問5が0.23 [0.012~0.455], 質問6が0.22 [0.009~0.427]及び質問7が0.15 [-0.059~0.364]であり、質問7を除くすべてで統計学的に有意な差(ゾルピデム投与群 > プラセボ群)が認められた(質問1:P=0.005, 質問2:P=0.006, 質問3:P=0.014, 質問4:P=0.004, 質問5:P=0.039, 質問6:P=0.041)。ゾルピデムの各投与量群とプラセボ群の対比較では、患者の印象の1日平均は、プラセボ群に比べ5 mg 群, 10 mg 群で用量増加に伴う変化はみられなかったものの、質問1から質問4で統計学的に有意な差(5 mg 群, 10 mg 群 > プラセボ群)が認められた(5 mg 群; 質問1:P=0.015, 質問2:P=0.009, 質問3:P=0.022, 質問4:P=0.020, 10 mg 群; 質問1:P=0.019, 質問2:P=0.034, 質問3:P=0.049, 質問4:P=0.009)。

2.5 安全性

2.5.1 有害事象

二重盲検期間用薬剤の投与後に発現した有害事象の要約を表 7 に、すべての有害事象を SOC 別、PT 別に表 8 に、試験薬との関連性が否定できない有害事象を SOC 別、PT 別に表 9 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群 20.9% (9/43 例)、5 mg 群 36.8% (14/38 例)、10 mg 群 24.4% (10/41 例) であり、5 mg 群でやや高かったものの、Fisher 検定による薬剤群間の対比較を実施した結果、各薬剤群間で統計学的な有意差は認められなかった。5 mg 群及び 10 mg 群で認められた主な有害事象 (いずれかの薬剤群での発現率が 3%以上) は、鼻咽頭炎 [5 mg 群 18.4% (7/38 例)、10 mg 群 4.9% (2/41 例)、以下同順]、蛋白尿 [5.3% (2/38 例)、2.4% (1/41 例)]、月経困難症 [5.3% (2/38 例)、0%]、好酸球数増加 [0%、4.9% (2/41 例)] であった。これらのうち、プラセボ群と比べいずれかの薬剤群で発現率が 3%以上高い有害事象は、鼻咽頭炎及び好酸球数増加であった。5 mg 群と比べ 10 mg 群で発現率が高かった有害事象は好酸球数増加のみで、用量増量によって有害事象が増加することはなかった。有害事象の程度は、10 mg 群の抑うつ症状の 1 例が中等度であった以外はいずれも軽度であり、高度な有害事象は認められなかった。発現した有害事象は、試験薬の投与中止に至った抑うつ症状の 1 例が転帰不変であったほかは、いずれも治療薬の投与又は無処置で回復又は軽快した。

試験薬との関連性が否定できない有害事象はプラセボ群 4.7% (2/43 例)、5 mg 群 5.3% (2/38 例)、10 mg 群 9.8% (4/41 例) であり、Fisher 検定による薬剤群間の対比較の結果、各薬剤群間で統計学的な有意差は認められなかった。5 mg 群及び 10 mg 群に発現した試験薬との関連性が否定できない有害事象は、5 mg 群では蛋白尿及び尿中蛋白陽性がそれぞれ 2.6% (1/38 例)、10 mg 群では夢遊症、浮動性めまい、便秘、悪心、嘔吐及び好酸球数増加がそれぞれ 2.4% (1/41 例) であった。これらの事象は、いずれも 1 例の発現であり、2 例以上に発現した試験薬との関連性が否定できない有害事象はなかった。これらの事象のうち、浮動性めまいはプラセボ群でも 1 例で認められた。

有害事象の初回発現時期は、5 mg 群では投与 10 日目以降が 21.1% (8/38 例) と高く、10 mg 群では投与 1~3 日目、投与 7~9 日目及び投与 10 日目以降がそれぞれ 7.3% (3/41 例) と高かった。5 mg 群及び 10 mg 群で発現から 10 日以上持続した有害事象のうち、試験薬との関連性が否定できない有害事象と判定された事象は、5 mg 群の尿中蛋白陽性が 1 例、10 mg 群の夢遊症、浮動性めまい及び好酸球数増加がそれぞれ 1 例であった。

性別、年齢、ローレル指数の各サブグループ間の有害事象の発現率に明確な差は認められなかった。

表 7 有害事象の要約

	プラセボ群	ゾルピデム 投与群	ゾルピデム 5 mg 群	ゾルピデム 10 mg 群
解析対象例数	43	79	38	41
有害事象				
試験薬との関連性を問わない ^{a)}	9 (20.9)	24 (30.4)	14 (36.8)	10 (24.4)
試験薬との関連性が否定できない ^{b)}	2 (4.7)	6 (7.6)	2 (5.3)	4 (9.8)
有害事象による中止				
試験薬との関連性を問わない ^{c)}	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
試験薬との関連性が否定できない	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

解析対象 : 安全性解析対象集団

発現例数 (%)

- a) 薬剤群間の対比較 (Fisher 検定) : プラセボ群対ゾルピデム投与群 P=0.293, プラセボ群対ゾルピデム 5 mg 群 P=0.142, プラセボ群対ゾルピデム 10 mg 群 P=0.797, ゾルピデム 5 mg 群対ゾルピデム 10 mg 群 P=0.328
- b) 薬剤群間の対比較 (Fisher 検定) : プラセボ群対ゾルピデム投与群 P=0.711, プラセボ群対ゾルピデム 5 mg 群 P=1.000, プラセボ群対ゾルピデム 10 mg 群 P=0.427, ゾルピデム 5 mg 群対ゾルピデム 10 mg 群 P=0.676
- c) 薬剤群間の対比較 (Fisher 検定) : プラセボ群対ゾルピデム投与群 P=1.000, プラセボ群対ゾルピデム 5 mg 群 P= -, プラセボ群対ゾルピデム 10 mg 群 P=0.488, ゾルピデム 5 mg 群対ゾルピデム 10 mg 群 P=1.000

Source : 総括報告書 表 14

表 8 有害事象 (SOC 別, PT 別)

有害事象名 SOC PT	プラセボ群	ゾルピデム 投与群	ゾルピデム 5 mg 群	ゾルピデム 10 mg 群
解析対象例数	43	79	38	41
感染症および寄生虫症	2 (4.7)	10 (12.7)	7 (18.4)	3 (7.3)
麦粒腫	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
鼻咽頭炎	1 (2.3)	9 (11.4)	7 (18.4)	2 (4.9)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
脱水	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
精神障害	1 (2.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (4.9)
悪夢	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夢遊症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	1 (2.3)	2 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.4)
前向き健忘	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (2.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.7)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (2.3)	4 (5.1)	3 (7.9)	1 (2.4)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
下痢	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
口内炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (2.3)	3 (3.8)	2 (5.3)	1 (2.4)
蛋白尿	1 (2.3)	3 (3.8)	2 (5.3)	1 (2.4)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)	2 (2.5)	2 (5.3)	0 (0.0)
月経困難症	1 (2.3)	2 (2.5)	2 (5.3)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
臨床検査	1 (2.3)	3 (3.8)	1 (2.6)	2 (4.9)
好酸球数増加	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (4.9)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
尿中ウロビリリン陽性	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球形態異常	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
関節捻挫	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
計	9 (20.9)	24 (30.4)	14 (36.8)	10 (24.4)

解析対象 : 安全性解析対象集団

発現例数 (%)

Source : 総括報告書 表 15

表 9 試験薬との関連性が否定できない有害事象 (SOC 別, PT 別)

有害事象名 SOC PT	プラセボ群	ゾルピデム 投与群	ゾルピデム 5 mg 群	ゾルピデム 10 mg 群
解析対象例数	43	79	38	41
精神障害	1 (2.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
悪夢	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夢遊症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	1 (2.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
前向性健忘	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (2.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
便秘	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
悪心	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
蛋白尿	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
臨床検査	1 (2.3)	2 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.4)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
尿中ウロビリן陽性	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	2 (4.7)	6 (7.6)	2 (5.3)	4 (9.8)

解析対象 : 安全性解析対象集団

発現例数 (%)

Source : 総括報告書 表 16

2.5.2 死亡, その他の重篤な有害事象

本試験中に死亡, 死亡以外の重篤な有害事象の発現はなかった。

2.5.3 試験中止に至った有害事象

二重盲検期間用薬剤の投与後の投与中止に至った有害事象の一覧を表 10 に示す。

投与中止に至った有害事象は 10 mg 群の 1 例に発現した抑うつ症状のみであった。本事象は, 程度は中等度, 薬剤による加療を行うも, 発現から 9 日目 (投与開始から 16 日目) の転帰は不変であったが, 試験薬の投与中止後も症状に変化がなく, 試験薬との関連性は否定された。

表 10 投与中止に至った有害事象の一覧

症例 番号	性別 年齢	有害事象名		事象 発現日 ^{a)}	程度	試験薬以 外の処置	転帰	転帰 確認日 ^{a)}	試験薬と の関連性
		医師記載用語	MedDRA(PT)						
ゾルピデム 10 mg 群									
■	■	■	抑うつ症状	8 日目	中等度	薬剤	不変	16 日目	否定 できる

解析対象 : 安全性解析対象集団

a) 二重盲検期間用薬剤の投与開始日を 1 日目とした日数

Source : 総括報告書 表 18

2.5.4 臨床検査値

各薬剤群ともに、いずれの検査項目でも二重盲検期間終了時の臨床検査値は、投与前値とほぼ同程度であった。個々の被験者での投与前値からの変化を検討した結果、各薬剤群ともに、いずれの検査項目でも特徴的な変動パターンは認められなかった。

5 mg 群及び10 mg 群で有害事象とされた臨床検査異常変動は、5 mg 群では尿中蛋白陽性、10 mg 群では好酸球数増加が2例、リンパ球形態異常が1例に認められ、いずれも程度は軽度で無処置で回復した。これらの有害事象のうち尿中蛋白陽性及び好酸球数増加のそれぞれ1例が試験薬との関連性が否定できない有害事象と判定された。なお、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に該当する臨床検査値異常変動はなく、投与中止に至った有害事象に該当する臨床検査値異常変動もなかった。

2.5.5 依存性（耐性及び退薬症候）

依存性に関する5項目（いらいらして落ち着きがなくなったりしましたか？、吐き気、手足のふるえ・しびれ、発汗などありましたか？、もうろうとしたり、変なものが見えたり聞こえたりすることがありましたか？、薬がだんだん効かなくなっていると感じますか？、試験薬をもっと多く飲みたいですか？）に対する回答（睡眠調査票による）を3点 [(依存性が) あった]、2点 [(依存性が) 少しあった]、1点 [(依存性が) なかった] の3段階でスコア化し、各項目の1日平均スコアを算出した。依存性に関するいずれの質問項目についても、前観察期間から後観察期までの点数の推移はゾルピデム群及びプラセボ群とも同様に推移し、依存性を示唆する結果は得られなかった。

有効性の各評価項目（睡眠潜時、総睡眠時間、途中覚醒回数、途中覚醒時間、患者の印象）について、退薬症候は認められなかった。

3 結論

小児不眠症に対してゾルピデム 5~10 mg を2週間投与し、二重盲検期間中の睡眠潜時の1日平均についての共分散分析を主要な解析としてゾルピデムの有効性を検討した結果、ゾルピデムのプラセボに対する優越性が確認された。

また、ゾルピデム 5~10 mg の安全性は、プラセボ群と大きく異なることなく、発現した有害事象も日常治療の範囲で対処可能であり、小児への投与でも安全性に大きな問題はないことが確認された。