

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ポリソムノグラフィを用いた単盲検試験—

(6199-JC-0002)

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 :	MGC1000902
報告書の日付 :	2010年10月25日
試験開始日 :	2008年7月31日 (最初の被験者同意日)
試験終了日 :	2009年12月16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ポリソムノグラフィを用いた単盲検試験ー		
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5施設		
公表文献 : 未公表		
試験期間 : 1年5カ月 (試験開始日から試験終了日までの期間) 試験開始日 : 2008年7月31日 (最初の被験者同意日) 試験終了日 : 2009年12月16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作用をポリソムノグラフィ (PSG) を用いて検討する。		
試験デザイン・試験方法 : 多施設共同単盲検試験 (中央登録法) 投与期間は第1期及び第2期 (各期連続2日間) の計4日間とした。第1期の第1日・第2日、第2期の第1日はゾルピデム錠プラセボを各1錠、第2期の第2日はゾルピデム錠 10 mg 1錠を単盲検下で投与した。		
目標症例数 : 10例 ただし、第1期第2日の PSG における客観的睡眠潜時 30 分以上の被験者が 3 例に満たない場合、実施被験者を 5 例追加することとした。		

試験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(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		
【設定根拠】 国内において、PSG 検査の実施可能施設は限定されており、PSG 試験実施可能症例数は限られている。また、PSG 検査実施可能施設からの意見聴取より、小児 (12~18 歳) の PSG 検査に関しては、睡眠時無呼吸症候群を疑う患者に対する実施経験を有する施設はあるが、不眠症患者に対する実施経験を有する施設はほとんどないことが明らかとなっている。このような現状に鑑みると、実施可能症例数は 10 例程度が限度と想定された。一方不眠症において、主観的な訴えと客観的結果が一致する被験者は、成人で 1/4 程度であることから、当該被験者は 10 例の実施で 3 例程度と見込まれる。したがって、客観的にも不眠症と評価し得る被験者を、本試験で少なくとも 3 例は確保するため、第 1 期第 2 日の PSG における客観的睡眠潜時が 30 分以上である被験者が 3 例に満たない場合、実施被験者を 5 例追加することとした。		
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 <ol style="list-style-type: none"> 1) 国際疾病分類第 10 改訂版 (ICD-10) の非器質性睡眠障害のうち、非器質性不眠症と診断された患者 [除：統合失調症及び躁うつ病 (躁病及びうつ病を含む)] 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) 第 1 期前 4 週間において、健康調査票による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) 第 1 期前 4 週間において、健康調査票による通常の 1 日の総睡眠時間が 3 時間以上 7 時間以下である患者 6) 第 1 期前 4 週間において、健康調査票による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) 同意取得時の体重が 35 kg 以上 80 kg 以下で、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 (ただし、第 1 期、第 2 期に入院による PSG 検査が可能な患者) 		

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>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薬している場合, 第1期, 第2期前にそれぞれ規定の休薬期間を設定できる患者</p> <p>11) 代諾者 (両親もしくは法的保護者) 及び本人から文書による同意を取得できる患者</p> <p>12) 睡眠調査票の記載が可能な患者</p> <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>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</p> <p>2) 注意欠陥/多動性障害と診断された患者</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>5) 睡眠相後退症候群と診断された患者</p> <p>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</p> <p>7) アルコール依存性睡眠障害患者</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>10) 第1期前 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</p> <p>11) 第1期前 2 週間以内にゾルピデムを服用したことがある患者</p> <p>12) ゾルピデムの成分に対し過敏症の既往のある患者</p> <p>13) 重症筋無力症の患者</p> <p>14) 急性狭隅角緑内障の患者</p> <p>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</p> <p>16) 器質性脳障害を有する患者</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>17) てんかんと診断された患者</p> <p>18) 重篤な心疾患, 肝疾患, 腎疾患, 血液疾患^{a)}を有する患者 a) 「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。</p> <p>19) 妊婦, 妊娠を希望している女性又は授乳期の女性</p> <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) 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>22) 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>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>評価期間前観察期間用薬剤</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験薬</th> <th>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 10 mg と外観上識別不能な, 淡いだいだい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>ロット番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾルピデム錠 10 mg</td> <td>1錠中にゾルピデム酒石酸塩として 10 mg を含有する, 淡いだいだい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>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 10 mg と外観上識別不能な, 淡いだいだいの円形フィルムコート錠</td> <td>██████</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 投与量及び投与方法</p> <p>第1期 (2泊3日) 及び第2期 (2泊3日) に単盲検下で, 1日1回1錠を就床時に投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">第1期</th> <th colspan="2">第2期</th> </tr> <tr> <th>第1日</th> <th>第2日</th> <th>第1日</th> <th>第2日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P1錠</td> <td>P1錠</td> <td>P1錠</td> <td>Z1錠</td> </tr> </tbody> </table> <p>P : ゾルピデム錠プラセボ, Z : ゾルピデム錠 10 mg</p> <p>【設定根拠】</p> <p>使用成績調査にて小児 (12~18歳) に投与された30例のうち, 途中で5 mg から 10 mg へ増量した3例を含め20例 (約67%) の患者が最終的に10 mg の投与を受けていた。また, 5 mg 投与</p>			試験薬		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 10 mg と外観上識別不能な, 淡いだいだいの円形フィルムコート錠	██████	試験薬		ロット番号	ゾルピデム錠 10 mg	1錠中にゾルピデム酒石酸塩として 10 mg を含有する, 淡いだいだいの円形フィルムコート錠	██████	試験薬		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 10 mg と外観上識別不能な, 淡いだいだいの円形フィルムコート錠	██████	第1期		第2期		第1日	第2日	第1日	第2日	P1錠	P1錠	P1錠	Z1錠
試験薬		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 10 mg と外観上識別不能な, 淡いだいだいの円形フィルムコート錠	██████																														
試験薬		ロット番号																														
ゾルピデム錠 10 mg	1錠中にゾルピデム酒石酸塩として 10 mg を含有する, 淡いだいだいの円形フィルムコート錠	██████																														
試験薬		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 10 mg と外観上識別不能な, 淡いだいだいの円形フィルムコート錠	██████																														
第1期		第2期																														
第1日	第2日	第1日	第2日																													
P1錠	P1錠	P1錠	Z1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		
<p>開始例, 10 mg 投与開始例のそれぞれの平均年齢は, 15.7 歳, 16.2 歳で差は認められなかった。有効性に関しては, 30 例中, 入眠障害を有する 22 例について, ゾルピデムの特性を考慮すると, 最も効果が期待される睡眠潜時と同評価項目となる入眠状態は, 5 mg 投与例で 8/9 例が改善, 10 mg 投与例では 11/13 例が改善していた。安全性に関しては, 30 例中 5 例 (5 件) に副作用が認められたが, 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。投与量別では, 5 mg 投与例で 2 例, 10 mg 投与例で 3 例であった。</p> <p>以上より, 小児不眠症に対するゾルピデムの作用を PSG 検査にて評価するため, 効果がより確実と考えられる高用量での実施が適当と判断し設定した。</p> <p>投与方法は, ゾルピデムの添付文書に従い設定した。</p>		
評価期間 : 第 1 期及び第 2 期 (各期連続 2 日) の計 4 日間 第 1 期 (単盲検) : 2 日間 第 2 期 (単盲検) : 2 日間		
併用治療 (薬剤及び療法) : 1. 併用禁止薬・併用禁止療法 1) 第 1 期開始以降, 第 2 期終了時 (試験中止時) まで試験薬以外のゾルピデムの服薬を禁止した。 2) 同意取得以降, 第 2 期終了時 (試験中止時) まで下記の薬剤及び療法については併用を禁止した。 i. 抗精神病薬, 抗不安薬 (睡眠作用を目的とした使用以外), 抗うつ薬 (睡眠作用を目的とした使用以外), 抗躁薬, 抗てんかん薬, 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 (睡眠作用を目的とした使用以外) ii. ブロムワレリル尿素を含有する鎮静薬 iii. 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 iv. 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 v. 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) vi. 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 vii. 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		

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		

viii. 他の製造販売後臨床試験薬及び治験薬

2. 条件付併用禁止薬

第1期及び第2期中は、下記の薬剤については併用を禁止した。

- 1) 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*
- 2) 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)]
- 3) 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
- 4) リファンピシン
- 5) 麻酔薬

※第1期及び第2期開始前に使用されている場合には、それぞれ規定の休薬期間を設けた。

評価項目, 評価スケジュール及び評価基準 :

	スクリーニング時	第1期 ^{a)} (ベースライン測定期)						第2期 ^{a)} (ゾルピデム投与期)				事後調査 ^{c)}	母行番		
		第1日		第2日		第3日		第1日		第2日				第3日	
		夜	朝	夜	朝	夜	朝	夜	朝	夜	朝			夜	朝
受診	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
同意取得	●														
被験者背景	●	●													
M.I.N.I.-KID	●														
症例登録	●														
試験薬投薬 ^{d)}		●		●			●		●						
PSG 記録 ^{e)}		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
睡眠調査票		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
生活調査票		●					●								
問診	●	●			●		●					●	●	●	●
体重	●														
一般臨床検査	● ^{f)}											●			● ^{g)}
妊娠検査 ^{h)}	●														
有害事象	←→ ⁱ⁾	←→													

- a) 第1期, 第2期前に、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) 第1期と第2期開始日は同じ曜日とし、第1期終了後4週間以内に投与を開始した。

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>c) 第2期終了4日後から2週間以内に実施した(第2期投与終了日を1日目とした)。</p> <p>d) 試験薬投与と同時に PSG 記録の測定を開始した。また、第1期の第1日・第2日、第2期の第1日はプラセボを、第2期の第2日はゾルピデムを投与した。</p> <p>e) PSG 記録については、測定開始時刻より8時間測定を行った。</p> <p>f) 同意取得後、登録時までに実施した。</p> <p>g) 第2期において、ゾルピデムが投与されたが中止となった被験者については、中止時の一般臨床検査を実施することとした。それ以外の時期に中止となった被験者については、中止時の一般臨床検査を実施しなかった。</p> <p>h) 同意取得後、登録時までに女性のみ実施した。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。</p> <p>i) 有害事象に該当しないが、「同意取得後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。</p> <p>1. 有効性 :</p> <p> 主要評価項目</p> <p> PSG による客観的睡眠パラメータ : 睡眠潜時</p> <p> 副次評価項目</p> <p> 1) PSG による客観的睡眠パラメータ : 睡眠時間, 総睡眠時間, 睡眠効率, 睡眠後覚醒時間, 睡眠後覚醒回数, 離床潜時, 睡眠段階各時間, 睡眠段階百分率</p> <p> 区分 (睡眠段階各時間, 睡眠段階百分率のみ) : 終夜, 入眠後 0~150 分, 入眠後 150~300 分, 入眠後 300 分~最終覚醒, 服薬後 150 分間</p> <p> 2) 睡眠調査票による主観的睡眠パラメータ : 総睡眠時間, 睡眠潜時, 途中覚醒時間, 途中覚醒回数及び患者の印象</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, 一般臨床検査</p>		
統計解析 : <p>1. 解析対象集団 :</p> <p> 有効性解析対象集団 : 以下の基準を満たす被験者とした。</p> <p> 1) ゾルピデムの投与が行われている。</p> <p> 2) ゾルピデム投与後に有効性に関するデータが存在する。</p> <p> 安全性解析対象集団 : ゾルピデムの投与が行われている被験者とした。</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>2. 被験者背景及びその他の基準値 : [解析対象集団 : 有効性解析対象集団, 安全性解析対象集団] 患者背景項目について分布を示した。</p> <p>3. 有効性 : [解析対象集団 : 有効性解析対象集団] 主要評価項目 1) 主要な解析 評価時期 : 第1期 (第2日), 第2期 (第2日) 各時期の実測値及び第2期 (第2日) と第1期 (第2日) の差の要約統計量を示した。 副次評価項目 1) PSG による客観的睡眠パラメータ, 睡眠調査票による主観的パラメータ (患者の印象除く) 評価時期 : 第1期 (第2日), 第2期 (第2日) 各時期の実測値及び第2期 (第2日) と第1期 (第2日) の差の要約統計量を示した。 2) 睡眠調査票による主観的睡眠パラメータ (患者の印象) 評価時期 : 第1期 (第2日), 第2期 (第2日) 第1期 (第2日) と第2期 (第2日) のクロス表を作成した。</p> <p>4. 安全性 : [解析対象集団 : 安全性解析対象集団] 1) 有害事象 ゾルピデム投与後の有害事象の有無及びゾルピデム投与後の有害事象による中止の有無について例数, 割合を示した。試験薬との関連性が否定できない有害事象についても同様に行った。 2) 一般臨床検査 評価時期 : スクリーニング時, 第2期 (第3日) 計量値について, 各時期の実測値及びスクリーニング時からの変化量について要約統計量を示した。計数値については, スクリーニング時とのクロス表を示した。</p>		
報告書の日付 : 2010年10月25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 12 例のうち、同意の撤回により登録除外となった 1 例を除いた 11 例が適格被験者として登録された。登録された 11 例について、すべての被験者が第 1 期及び第 2 期の試験薬を投与され、試験途中で中止されることなく、事後調査まで終了した。

登録された全 11 例が、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用され、有効性及び安全性の解析から除外された被験者はなかった。

なお、本試験の目標症例数は 10 例であったが、第 1 期第 2 日の PSG 検査での客観的睡眠潜時 30 分以上の被験者が 3 例に満たない場合、実施被験者を 5 例追加する計画とした。11 例が登録された段階で、ベースライン時の客観的睡眠潜時が 30 分以上の被験者は 1 例もいなかった。しかしながら、更に 4 例を追加実施しても 30 分以上の被験者は見込めない可能性が高いことに加え、短期間でこれ以上の被験者組み入れの見通しが立たないことから、試験依頼者は当初の予定（試験実施計画書の記載）どおり、2010 年 1 月をもって試験終了とすることとし、その旨を当局に報告（相談）した。一方当局からは「15 例（残り 4 例）の実施が可能か否かは別として、依頼者としては出来る限りの努力を図るべき」との見解が示された。試験依頼者はこの見解を踏まえ、試験期間を 5 カ月^{a)}延長し、可能な限りの被験者組み入れに努めたが、更なる被験者の登録は得られなかった。

- a) 試験実施計画書上、便宜的に 5 カ月の延長となっているが、実施施設との契約等の問題で実質は 2 カ月の延長にとどめた。

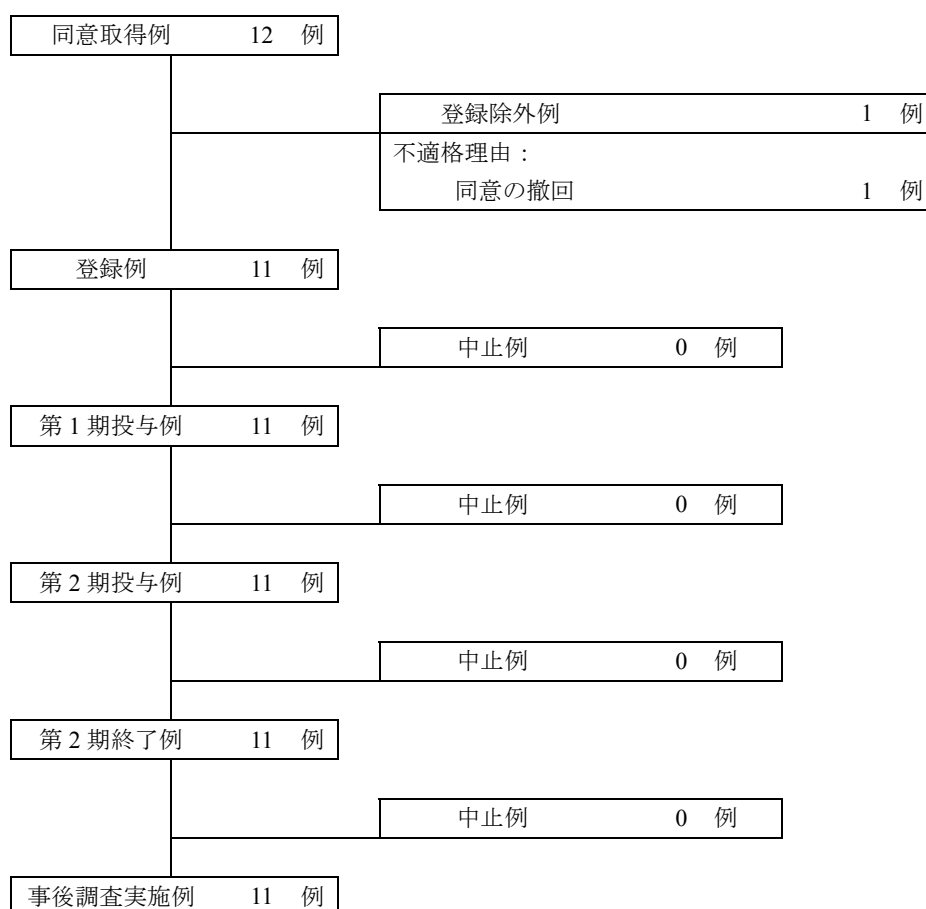


図 1 同意取得例の内訳

Source : 総括報告書 図 1

表 1 解析対象集団の内訳

有効性解析対象集団の採否

	登録例	11
有効性解析 対象集団	採用	11 (100.0)
	不採用	0 (0.0)

安全性解析対象集団の採否

	登録例	11
安全性解析 対象集団	採用	11 (100.0)
	不採用	0 (0.0)

例数 (%)

Source : 総括報告書 表 1

2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団, 安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2 に示す。被験者背景は, 男性の割合が 81.8% (9/11 例), 年齢の平均値は 16.7 歳で, 16 歳以上の割合が 72.7% (8/11 例) を占め, 14 歳未満はいなかった。体重の平均値は 56.5 kg, ローレル指数の平均値は 122.3 であった。いずれの被験者も不眠の原因となる疾患は有しておらず, 罹病期間の平均値は 13.6 カ月であった。

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	11
性別	男	9 (81.8)
	女	2 (18.2)
年齢 (歳)	症例数	11
	平均値	16.7
	標準偏差	1.68
	最小値	14
	中央値	18.0
身長 (cm)	最大値	18
	症例数	11
	平均値	166.27
	標準偏差	8.316
	最小値	151.7
体重 (kg)	中央値	168.00
	最大値	178.0
	症例数	11
	平均値	56.50
	標準偏差	8.839
ローレル 指数	最小値	45.8
	中央値	56.00
	最大値	70.1
	症例数	11
	平均値	122.30
不眠の原因となる主原疾患	標準偏差	9.267
	最小値	110.5
	中央値	119.74
	最大値	140.2
	無	11 (100.0)
罹病期間 (カ月)	症例数	11
	平均値	13.6
	標準偏差	12.50
	最小値	2
	中央値	8.0
	最大値	38

解析対象 : 有効性解析対象集団, 安全性解析対象集団
度数集計データは, 例数 (%) を示す。

Source : 総括報告書 表 2

2.3 治療方法の遵守及び試験薬の曝露

本試験では、第1期の第1日及び第2日にゾルピデム錠プラセボを各1錠、第2期の第1日にゾルピデム錠プラセボ1錠、第2日にゾルピデム錠10mg1錠を投与した。

試験薬は、すべての被験者で計4日間投与された。なお、本試験では、投与状況に関する解析は実施しなかった。

2.4 有効性

2.4.1 主要評価項目

睡眠潜時 (PSG) の第1期 (第2~3日, 以下同) と第2期 (第2~3日, 以下同) の実測値及び変化量 (第2期-第1期, 以下同) を表3に要約した。

睡眠潜時 (PSG) の平均値は第1期が12.05分、第2期が14.09分、変化量の平均値は2.05分であり、プラセボ投与時とゾルピデム投与時で同程度であった。

各被験者の第1期の実測値は、5.5~29.5分の範囲であり、客観的睡眠潜時が30分以上の被験者はいなかった。

表3 睡眠潜時 (PSG) の要約統計量

項目	実測値		変化量
	第1期 (第2~3日)	第2期 (第2~3日)	第2期-第1期
症例数	11	11	11
平均値	12.05	14.09	2.05
標準偏差	6.813	9.426	11.776
最小値	5.5	7.0	-20.5
25%点	8.00	9.00	-1.50
中央値	9.50	12.00	-0.50
75%点	14.00	14.00	7.50
最大値	29.5	40.0	27.0

解析対象 : 有効性解析対象集団

単位 : 分

Source : 総括報告書 表5

2.4.2 副次評価項目

PSGによる客観的睡眠パラメータの総睡眠時間、睡眠時間、睡眠後覚醒時間、睡眠後覚醒回数、睡眠効率、離床潜時での変化量 (第2期-第1期, 以下同) の平均値は、総睡眠時間が0.75分、睡眠時間が-0.90分、睡眠後覚醒時間が-1.65分、睡眠後覚醒回数が0.5回、睡眠効率が0.15%、離床潜時が-0.27分であり、いずれのパラメータもプラセボ投与時とゾルピデム投与時で同程度であり、明らかな変化はみられなかった。

睡眠段階各時間及び睡眠段階百分率の変化量の平均値 [時間 (百分率), 以下同] は、終夜では睡眠段階1が-1.15分 (-0.27%)、睡眠段階2が14.30分 (3.19%)、睡眠段階3が4.75分 (1.00%)、睡眠段階4が6.30分 (1.46%)、睡眠段階覚醒が-1.65分 (-0.40%)、徐波睡眠が11.05分 (2.46%)、

ノンレム睡眠が 24.20 分 (5.40%)、レム睡眠が -23.45 分 (-5.01%) であった。また、区分ごと (入眠後 0~150 分, 入眠後 150~300 分, 入眠後 300 分~最終覚醒, 服薬後 150 分間) の変化量の平均値に 5%以上の変化がみられた睡眠段階は、睡眠段階 2 の入眠後 150~300 分で 9.05 分 (6.04%)、睡眠段階 4 の入眠後 0~150 分で 12.59 分 (8.39%)、服薬後 150 分間で 8.64 分 (5.75%)、徐波睡眠の入眠後 0~150 分で 19.05 分 (12.72%)、服薬後 150 分間で 13.50 分 (9.01%)、ノンレム睡眠の入眠後 0~150 分で 13.73 分 (9.15%)、入眠後 150~300 分で 9.20 分 (6.12%)、レム睡眠の入眠後 0~150 分で -7.95 分 (-5.31%)、入眠後 150~300 分で -11.70 分 (-7.80%) であった。

睡眠調査票による主観的睡眠パラメータにおける変化量 (第 2 期-第 1 期, 以下同) の平均値では、睡眠潜時の減少 (-6.4 分) 及び総睡眠時間の増加 (4.9 分) がみられ、途中覚醒時間 (0.4 分) 及び途中覚醒回数 (-0.1 回) は、プラセボ投与時とゾルピデム投与時で同程度であった。

患者の印象に関する 3 項目の質問事項では、「質問 3 : 昨晚の睡眠に満足しましたか?」でのみ改善方向に比べて悪化方向への変化が多くみられたが、いずれも 1 段階のみの動きであった。

2.4.3 その他の解析 (睡眠パラメータの相関性)

PSG と睡眠調査票で対応する睡眠潜時、総睡眠時間、(睡眠後又は途中) 覚醒時間、(睡眠後又は途中) 覚醒回数について、その相関性を検討した結果、睡眠潜時の第 2 期第 1 日夜 ($r^2 = 0.4385$)、(睡眠後又は途中) 覚醒回数の第 2 期第 2 日夜 ($r^2 = 0.3764$) でやや順相関がみられたほかは、いずれの項目も明らかな相関関係はみられなかった。

2.5 安全性

2.5.1 有害事象

ゾルピデム錠 10 mg 投与後に発現した有害事象の要約を表 4 に、有害事象を SOC 別、PT 別に表 5 に、試験薬との関連性が否定できない有害事象 SOC 別、PT 別に表 6 に示す。

ゾルピデム錠 10 mg 投与後の有害事象は、11 例中 2 例 (18.2%) に発現し、試験薬との関連性が否定できない有害事象は 1 例 (9.1%) に発現した。

有害事象の内訳は、睡眠期リズム障害、抱合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加が各 1 例 1 件であった。このうち、試験薬との関連性が否定できない有害事象は、抱合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加の各 1 例 1 件 (同一被験者) であり、関連性はいずれも「多分 (おそらく) 関連あり」であった。有害事象の程度は、軽度が抱合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加の各 1 件、中等度が睡眠期リズム障害の 1 件であり、高度な有害事象は認められなかった。

睡眠期リズム障害は、時間療法と薬剤 () 投与にて回復し、抱合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加は、いずれも無処置にて回復した。

表 4 有害事象の要約

解析対象例数	11
有害事象	
試験薬との関連性を問わない	2 (18.2)
試験薬との関連性が否定できない	1 (9.1)
有害事象による中止	
試験薬との関連性を問わない	0 (0.0)
試験薬との関連性が否定できない	0 (0.0)

解析対象 : 安全性解析対象集団

発現例数 (%)

Source : 総括報告書 表 9

表 5 有害事象 (SOC 別, PT 別)

有害事象名 SOC PT	発現例数 (%)
解析対象例数	11
神経系障害	1 (9.1)
睡眠期リズム障害	1 (9.1)
臨床検査	1 (9.1)
抱合ビリルビン増加	1 (9.1)
血中ビリルビン増加	1 (9.1)
計	2 (18.2)

解析対象 : 安全性解析対象集団

Source : 総括報告書 表 10

表 6 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	発現例数 (%)
解析対象例数	11
臨床検査	1 (9.1)
抱合ビリルビン増加	1 (9.1)
血中ビリルビン増加	1 (9.1)
計	1 (9.1)

解析対象 : 安全性解析対象集団

Source : 総括報告書 表 11

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

試験中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.5.4 臨床検査値

いずれの検査項目でも試験薬投与後の臨床検査値は投与前値と同程度であった。個々の被験者での投与前値からの変化を検討した結果、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。

有害事象とされた臨床検査値異常変動は、抱合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加が各1例(同一被験者)に認められた。これらは試験薬との関連性が否定できない有害事象と判断され、いずれも程度は軽度で、処置なく発現から8日目の追跡調査で回復が確認された。

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かった。

3 結論

小児不眠症に対してゾルピデムの作用をPSGによる客観的睡眠パラメータで検討した結果、主要評価項目である睡眠潜時にプラセボ投与時とゾルピデム投与時で明らかな変化はみられなかった。しかし、入眠後の早い段階での徐波睡眠の明らかな増加が、睡眠段階時間及び睡眠段階百分率で示された。

また、ゾルピデム10mgの単回投与後にみられた有害事象は、いずれも日常治療の範囲で対処可能なものであり、小児不眠症に対するゾルピデム10mgの単回投与による安全性に大きな問題がないことが確認された。