試験依頼者：藤沢薬品工業株式会社 (現アステラス製薬株式会社)	試験の要約表	(審査当局使用欄)																			
商品名：マイスリー®	申請資料中の該当箇所																				
有効成分名：酒石酸ゾルピデム	分冊番号： ページ：																				
<p>7) 薬効評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤(向精神薬、抗ヒスタミン薬、メラトニン)を服用していない患者、又はそれらの薬剤について4週間以上の休薬期間を事前 PSG 検査、第1期及び第2期の開始前に設けることが可能と思われる患者</p> <p>8) 入院・外来：事前 PSG 検査、第1期及び第2期中に市販後臨床試験実施医療機関に入院することができる患者</p> <p>2. 除外基準</p> <p>1) 有効性評価上の観点からの基準</p> <p>(1) 統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠の患者</p> <p>(2) 事前 PSG 検査において、apnea-hypopnea index が10以上の睡眠時無呼吸症候群、periodic limb movement index が5以上の周期性四肢運動障害、むずむず脚症候群と診断された患者</p> <p>(3) 概日リズム障害患者</p> <p>(4) 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>(5) 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、更年期障害、アトピー性皮膚炎等の身体疾患による不眠の患者</p> <p>2) 安全性確保及び評価上の観点からの基準</p> <p>(1) ゾルピデム錠の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重篤な心障害(心不全、心筋梗塞等)のある患者</p> <p>(3) 重篤な肝障害(劇症肝炎、肝硬変等)のある患者</p> <p>(4) 重篤な腎障害(ネフローゼ症候群、腎不全等)のある患者</p> <p>(5) 重症筋無力症の患者</p> <p>(6) 急性狭隅角緑内障の患者</p> <p>(7) 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>(8) 妊婦、妊娠を希望している女性又は授乳期の女性</p> <p>(9) 同意取得前6か月以内に他の治験又は市販後臨床試験に参加した患者</p> <p>(10) その他市販後臨床試験責任医師等が、対象として不適当と判断した患者</p>																					
<p>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>1. 用量及び投与方法</p> <p>ゾルピデム錠 10mg 又はプラセボ錠を、目隠しした被験者にオブラートに包んで1日1回1錠午後11時に経口投与する。投与方法は下記のスケジュールに従う。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>ゾルピデム先行群</th> <th>プラセボ先行群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">第1期</td> <td>第1夜(導入夜)</td> <td>プラセボ錠</td> <td>プラセボ錠</td> </tr> <tr> <td>第2夜(服薬夜)</td> <td>ゾルピデム錠 10mg</td> <td>プラセボ錠</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">第2期</td> <td>第1夜(導入夜)</td> <td>プラセボ錠</td> <td>プラセボ錠</td> </tr> <tr> <td>第2夜(服薬夜)</td> <td>プラセボ錠</td> <td>ゾルピデム錠 10mg</td> </tr> </tbody> </table>						ゾルピデム先行群	プラセボ先行群	第1期	第1夜(導入夜)	プラセボ錠	プラセボ錠	第2夜(服薬夜)	ゾルピデム錠 10mg	プラセボ錠	第2期	第1夜(導入夜)	プラセボ錠	プラセボ錠	第2夜(服薬夜)	プラセボ錠	ゾルピデム錠 10mg
		ゾルピデム先行群	プラセボ先行群																		
第1期	第1夜(導入夜)	プラセボ錠	プラセボ錠																		
	第2夜(服薬夜)	ゾルピデム錠 10mg	プラセボ錠																		
第2期	第1夜(導入夜)	プラセボ錠	プラセボ錠																		
	第2夜(服薬夜)	プラセボ錠	ゾルピデム錠 10mg																		
<p>2. 被験薬・ロット番号(製剤ロット/包装ロット)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>被験薬</th> <th></th> <th>製剤ロット</th> <th>包装ロット</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾルピデム錠 10mg</td> <td>1錠中に酒石酸ゾルピデム 10mg を含有する淡い淡い色のフィルムコート錠</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>プラセボ錠</td> <td>乳糖を含有する淡黄白色のフィルムコート錠</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </tbody> </table>				被験薬		製剤ロット	包装ロット	ゾルピデム錠 10mg	1錠中に酒石酸ゾルピデム 10mg を含有する淡い淡い色のフィルムコート錠	■	■	プラセボ錠	乳糖を含有する淡黄白色のフィルムコート錠	■	■						
被験薬		製剤ロット	包装ロット																		
ゾルピデム錠 10mg	1錠中に酒石酸ゾルピデム 10mg を含有する淡い淡い色のフィルムコート錠	■	■																		
プラセボ錠	乳糖を含有する淡黄白色のフィルムコート錠	■	■																		
<p>治療期間：第1期、第2期とも2泊3日間</p>																					
<p>評価基準：</p> <p>1. 有効性</p> <p>1) 主要評価項目； 睡眠脳波より観察される CAP に関するパラメータ：CAP 率 区分：終夜</p>																					

試験依頼者：藤沢薬品工業株式会社 (現アステラス製薬株式会社)	試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：マイスリー®	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：酒石酸ゾルピデム	分冊番号： ページ：	

2) 副次的評価項目；

(1) 睡眠脳波より観察されるCAPに関するパラメータ：

CAP 時間, CAP 率, CAP 配列回数, CAP 配列時間, CAP サイクル回数, CAP サイクル時間,
サブタイプ A1 回数, サブタイプ A2 回数, サブタイプ A3 回数, サブタイプ A2+A3 回数
区分：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,
ゾルピデムの Tmax (0.8 時間) 後 150 分間

ただし, 終夜の CAP 率は除く。

(2) 睡眠脳波より観察される睡眠段階に関するパラメータ：

睡眠時間, 総睡眠時間, 睡眠潜時, 睡眠効率, 睡眠後覚醒時間, 睡眠後覚醒回数, 離床潜時,
睡眠段階覚醒時間, 睡眠段階 1 時間, 睡眠段階 2 時間, 睡眠段階 3 時間, 睡眠段階 4 時間,
徐波睡眠時間 (睡眠段階 3 + 4 時間), ノンレム睡眠時間 (睡眠段階 1 + 2 + 3 + 4 時間), レム睡眠時間,
睡眠段階覚醒率, 睡眠段階 1 率, 睡眠段階 2 率, 睡眠段階 3 率, 睡眠段階 4 率,
徐波睡眠率 (睡眠段階 3 + 4 率), ノンレム睡眠率 (睡眠段階 1 + 2 + 3 + 4 率), レム睡眠率
区分：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,
ゾルピデムの Tmax (0.8 時間) 後 150 分間

(3) 主観的睡眠評価

- ①睡眠の深さ, 睡眠後覚醒回数, 睡眠時間, 睡眠の良さ, 覚醒後のすっきり感, 睡眠満足感, 早朝覚醒, 入眠困難, 睡眠潜時
- ②VAS (睡眠の良さ, 覚醒後の気分, 夢, 夜間覚醒後の再入眠)

2. 安全性

1) 有害事象の程度

以下の 3 段階で判定

程度	判定基準
1. 軽度	日常生活に支障がない程度
2. 中等度	日常生活に支障をきたす程度
3. 高度	日常生活を困難にする程度

2) 有害事象の重篤度

以下で判定

(1) 重篤でない

- ①軽微
- ②軽微でない

(2) 重篤

- ①死亡
- ②死亡につながるおそれのあるもの
- ③治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④障害
- ⑤障害につながるおそれのあるもの
- ⑥①から⑤に準じて重篤であるもの
- ⑦後世代における先天性の疾病又は異常

3) 有害事象と市販後臨床試験薬との因果関係

以下の 5 段階で判定 (集計解析では, 分類 1 ~ 4 及び不明を副作用として取り扱う。)

1. 確実 2. 可能性大 3. 可能性有 4. 可能性小 5. 可能性なし 8. 不明

試験依頼者： 藤沢薬品工業株式会社 (現アステラス製薬株式会社)	試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： マイスリー®	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： 酒石酸ゾルピデム	分冊番号： ページ：	
統計手法： 有意水準は両側 5%とした。解析は症例検討で決定された解析対象集団に対して行った。 1. 有効性 CAP及び睡眠段階に関するパラメータについては、クロスオーバー法の分散分析を実施し、順序効果、時期効果、薬剤効果を検討した。 主観的睡眠評価については、睡眠時間と睡眠潜時はt検定を、それ以外はWilcoxon順位和検定、Fisher直接確率計算法を用いて、薬剤効果を検討した。また、CAP及び睡眠段階に関するパラメータと主観的睡眠評価の項目との相関について、Spearmanの順位相関係数又はPearsonの相関係数を用いて検討した。 2. 安全性 副作用(随伴症状、臨床検査値異常変動)について、発現の有無、発現頻度を集計した。なお、因果関係にかかわらずすべての有害事象についての解析も行った。		
要約・結論： 有効性の結果 登録例 19 例のうち有効性解析対象症例は 17 例(ゾルピデム先行群 8 例、プラセボ先行群 9 例)であった。PSG 結果におけるパラメータの分散分析(主要評価項目、副次評価項目 1)、2))には、有効性解析対象症例のうち第 1 期第 2 期のデータが揃った complete case 16 例を解析対象とした。 1. 主要評価項目(終夜の CAP 率) 終夜の CAP 率(最小 2 乗平均)はゾルピデムで 39.04%、プラセボで 57.63%で、ゾルピデム投与時の終夜の CAP 率はプラセボ投与時に比べ有意に低かった(p=0.002)。 2. 副次的評価項目 1) CAP に関するパラメータ 終夜記録の CAP(CAP 率は除く)に関するパラメータの薬剤間比較(最小 2 乗平均、ゾルピデム対プラセボ) <ul style="list-style-type: none"> ・ ゾルピデム投与時の CAP 時間(117.94 分対 167.85 分)及び CAP 配列時間(207.75 秒対 271.13 秒)はともにプラセボに比べ有意に短かった(各々 p=0.001, p=0.004)。 ・ ゾルピデム投与時の CAP サイクル時間はプラセボに比べ有意に長かった(31.36 秒対 29.22 秒, p=0.040)。 ・ ゾルピデム投与時の CAP サイクル回数(230.69 回対 352.69 回)、CAP サブタイプ A1 回数(143.94 回対 221.88 回)、サブタイプ A3 回数(38.25 回対 63.38 回)、サブタイプ A2+A3 回数(86.75 回対 130.81 回)はいずれもプラセボに比べ有意に少なかった(各々 p=0.002, p=0.001, p=0.009, p=0.017)。 2) 睡眠段階に関するパラメータ 終夜の睡眠段階に関するパラメータの薬剤間比較(最小 2 乗平均、ゾルピデム対プラセボ) <ul style="list-style-type: none"> ・ プラセボ投与時に比べ、ゾルピデム投与時の総睡眠時間(410.19 分対 395.31 分)は有意に長く、睡眠効率(85.46%対 82.34%)も有意に高かった(各 p=0.008)。 ・ ゾルピデム投与時の Stage 1 の時間(57.81 分対 68.72 分)はプラセボ投与時に比べ有意に減少した(p=0.021)。Stage 1 の率についても同様の結果が得られた。 ・ ゾルピデム投与時の Stage 3 の時間(48.56 分対 37.09 分)、Stage 4 の時間(13.38 分対 6.75 分)、Stage 3+4(徐波睡眠)の時間(61.94 分対 43.84 分)、ノンレム時間(305.59 分対 289.03 分)はプラセボ投与時に比べ有意に増加した(各々 p=0.046, p=0.013, p=0.004, p=0.033)。Stage 4 の率及び徐波睡眠の率についても同様の結果が得られた。 3) 主観的睡眠評価 「睡眠の深さ」及び「睡眠の良さ」についてゾルピデムとプラセボとの間で有意差が認められ(それぞれ p=0.044, p=0.023, Wilcoxon 順位和検定)、いずれの項目でもゾルピデム投与時に改善が認められた。VAS「睡眠の良さ」の計測値の平均値はプラセボ投与時(55.8 mm)に比べゾルピデム投与時(70.1 mm)に有意に大きかった(p=0.036, t 検定)。		

3. CAP 及び睡眠段階に関するパラメータと主観的睡眠評価との関連性

薬剤ごと、ゾルピデム+プラセボ及びゾルピデムとプラセボの差の相関係数のいずれにおいても、同一符号、絶対値が 0.3 以上でかつ $p < 0.05$ を関連性の目安としたところ、主観的睡眠評価の「睡眠時間」と睡眠脳波より観察される「総睡眠時間」及び「睡眠効率」について関連性が示された。一方、海外で報告されている CAP 率と VAS の「睡眠の良さ」との関連性は明らかにできなかった。

安全性の結果

試験薬が投与された 18 例全例が安全性解析対象症例として採用された。

1. 死亡例及びその他の重篤な有害事象発現例はなかった。
2. 重要な有害事象は 2 例に 5 件認められた。このうち、試験薬の投与が中止された有害事象は 1 例に 4 件（悪寒、関節痛、振戦、多汗症）認められた。これらはすべて軽度だったが、有害事象に起因して試験薬の投与が中止された。高度の有害事象は 1 例に 1 件（血中カリウム増加）認められた。いずれもプラセボ投与後に発現した一過性のものであり、試験薬との因果関係は否定された。
3. 服薬夜（第 2 夜）に発現した有害事象（随伴症状又は臨床検査値異常変動）はゾルピデムで 5 例（29.4%）に 9 件、プラセボで 5 例（29.4%）に 5 件であり、そのうち副作用はゾルピデムに認められた 9 件であった。内訳は、随伴症状では浮動性めまい、頭痛、感覚減退、傾眠、不快感各 1 件、臨床検査値異常変動では血中ビリルビン増加 2 件、好中球数増加、白血球数増加各 1 件であり、すべて「重篤でない（軽微）」であった。これらの副作用はいずれも一過性のもので特に処置を必要とすることなく回復した。副作用の程度は好中球数増加（判定なし）を除いていずれも軽度であった。なお、感覚減退以外は既知であった。

結論

日本人精神生理性不眠症患者を対象とした単盲検クロスオーバー比較試験において、ゾルピデム錠 10mg あるいはプラセボを経口投与しゾルピデムの睡眠の安定性に及ぼす影響を検討した結果、ゾルピデムの投与により主に CAP 率の有意な低下、Stage 1（時間と率）の有意な減少及び徐波睡眠（時間と率）の有意な増加が認められた。また、主観的評価項目の「睡眠の深さ」及び「睡眠の良さ」、VAS の「睡眠の良さ」において有意な改善が認められた。ゾルピデムは、自覚的な睡眠評価を改善し徐波睡眠を増加するという特徴に加え、本試験において睡眠の不安定性を反映する脳波の指標である CAP 率を低下させるという特徴も併せ持つことが確認できた。また、安全性にも問題は認められず、ゾルピデムは不眠症患者にとって有用な睡眠薬であることが示唆された。