

## 再審査報告書

平成 28 年 1 月 14 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① マイスリー錠 5 mg ② マイスリー錠 10 mg
有 効 成 分 名*	ゾルピデム酒石酸塩
申 請 者 名 **	アステラス製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として 1 回 5～10 mg を就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には 1 回 5 mg から投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1 日 10 mg を超えないこととする。
承 認 年 月 日	平成 12 年 9 月 22 日
再 審 査 期 間***	10 年
備 考	*「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」（平成 19 年 8 月 6 日付薬食審査発第 0806001 号）に基づき、「酒石酸ゾルピデム」から「ゾルピデム酒石酸塩」に変更された（平成 23 年 12 月 22 日、製造販売承認事項一部変更承認）。 **平成 15 年 10 月 1 日に藤沢薬品工業株式会社から静岡フジサワ株式会社へ、平成 17 年 4 月 1 日に静岡フジサワ株式会社からアステラス製薬株式会社へ製造承認が承継された。 ***「新医薬品の再審査期間の延長について」（平成 18 年 8 月 28 日付薬食発第 0828020 号）に基づき、小児の用量設定に関する製造販売後臨床試験等の実施のため、再審査期間が 6 年から 10 年（平成 22 年 9 月 21 日まで）に延長された。

## 1. 製造販売後調査全般について

下記のとおり、マイスリー錠 5 mg、同錠 10 mg（以下、「本剤」）について、使用成績調査 1 件、特定使用成績調査 2 件及び製造販売後臨床試験 4 件（①～④）が実施された。③を除く 3 件の製造販売後臨床試験においては、ポリソムノグラフィ（以下、「PSG」）が用いられた。なお、小児不眠症患者を対象とした 2 試験（③及び④）については、処方実態調査から本剤の総処方の約 1%が 12 歳以上 19 歳以下の患者に用いられていると考えられたこと、申請者が実施した「小児睡眠障害の治療動向調査」<sup>1)</sup>において、小児における睡眠薬の有効性及び安全性に関するデータに対する要望があったことから、実施された。

使用成績調査	目的	本剤について、未知の副作用、使用実態下の副作用発生状況、安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握。		
	調査方式	連続調査方式	調査期間	平成 12 年 12 月～平成 15 年 11 月
	目標患者数	3,000 例	観察期間	原則 2 週間
	調査施設数	569 施設	収集患者数	3,569 例
特定使用成績調査	<b>高齢者に対する調査</b>			
	目的	高齢者における本剤の安全性及び有効性の確認。		
	調査方式	連続調査方式	調査期間	平成 12 年 12 月～平成 14 年 11 月
	目標患者数	300 例	観察期間	原則 2 週間
	調査施設数	69 施設	収集患者数	438 例
	<b>長期使用に関する調査</b>			
目的	本剤長期使用例での安全性及び有効性の確認。			
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 13 年 4 月～平成 16 年 6 月	

<sup>1)</sup> 平成 17 年 7 月にインターネットを使用して実施された。283 名の医師の回答から、過去 1 年間に診察された 15 歳以下で睡眠障害を有する患者 1,191 例のうち 602 例に睡眠薬が処方されており、約 90%の医師が小児における睡眠薬の臨床データを要望しているとの結果が得られた。

	目標患者数	100 例	観察期間	6 カ月 (26 週間) 以上最長 12 カ月
	調査施設数	94 施設	収集患者数	560 例
製造販売後臨床試験	<b>① プロチゾラム対照無作為化交叉比較試験</b>			
	目的	PSG を用いた、本剤投与時の不眠症患者に対する夜間睡眠及び翌日の精神身体症状に及ぼす影響の検討。		
	試験デザイン	プロチゾラム対照、無作為化二重盲検交叉比較試験		
	投与期間	第 1 期、第 2 期各 9 泊 10 日		
	試験実施期間	平成 13 年 9 月～平成 14 年 8 月		
	目標被験者数	本剤先行群：7 例 プロチゾラム先行群：7 例	収集被験者数	本剤先行群：7 例 プロチゾラム先行群：7 例
	<b>② プラセボ対照無作為化交叉比較試験</b>			
	目的	Cyclic Alternating Pattern (CAP) を用いた、不眠症患者に対する本剤の睡眠の安定性に及ぼす影響の検討。		
	試験デザイン	プラセボ対照、無作為化単盲検交叉比較試験		
	投与期間	第 1 期、第 2 期各 2 泊 3 日		
	試験実施期間	平成 16 年 8 月～平成 17 年 4 月		
	目標被験者数	ゾルピデム先行群：7 例 プラセボ先行群：7 例	収集被験者数	ゾルピデム先行群：9 例 プラセボ先行群：9 例
	<b>③ 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</b>			
	目的	小児不眠症患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討。		
	試験デザイン	プラセボ対照、多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験		
	投与期間	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) 各 1 週間		
	試験実施期間	平成 19 年 3 月～平成 21 年 12 月		
	目標被験者数	120 例	収集被験者数	122 例
	<b>④ 小児不眠症患者を対象とした PSG を用いた単盲検試験</b>			
	目的	PSG を用いた、小児不眠症患者に対する本剤の作用の検討。		
試験デザイン	多施設共同単盲検試験			
投与期間	第 1 期 (ベースライン測定期)、第 2 期 (本剤投与期) 各々連続 2 日間			
試験実施期間	平成 20 年 7 月～平成 22 年 3 月			
目標被験者数	10 例	収集被験者数	11 例	

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

安全性については、収集された 3,569 例から、計 126 例 (契約期間外 61 例、症例リスト未回収 24 例、初回投与以降来院なし 18 例、調査担当医の退職等により安全性評価が不能の患者 18 例等) を除外した 3,443 例が解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外患者 126 例中、2 例に 2 件 (胃炎、ヘモグロビン減少各 1 件) の副作用が認められたが、いずれも軽微であった。

安全性解析対象における副作用発現率<sup>2)</sup>は 4.4% (153/3,443 例) であり、承認時までの試験における副作用発現率 19.7% (217/1,102 例) を上回ることはなかった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、臨床検査 1.6% (54 例)、神経系障害 1.3% (45 例)、精神障害 0.5% (16 例)、胃腸障害及び肝胆道系障害各 0.5% (16 例)、主な事象の発現件数は、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 15 件、 $\gamma$  グルタミルトランスペプチダーゼ (以下、「 $\gamma$ -GTP」) 増加 13 件、傾眠 12 件、浮動性めまい及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加各 11 件、肝機能異常 10 件、乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) 増加 8 件、肝障害 6 件であり、肝機能異常及び肝障害を除き、承認時までの試験と比較して、発現率に大きな違いが認められた副作用はなかった。申請者は、肝機能異常及び肝障害について、本剤との因果関係は明らかではなく、合併症である脂肪肝や B 型肝炎、胆石症の既往

<sup>2)</sup> 調査期間中に副作用が発現した患者の割合を副作用発現率と定義した。

歴、化学療法等の併用が副作用発現の要因と考えられたこと及び「使用上の注意」の重大な副作用の項において「肝機能障害、黄疸」に対する注意喚起を行っていること<sup>3)</sup>等から、新たな対応の必要はないと考えると説明した。なお、本調査において発現した重篤な副作用は、譫妄及び骨折（各1件）のみであった。

安全性に影響を及ぼす因子として、患者背景に関する10項目（性別、年齢、受診区分、本剤投与前肝機能の程度、本剤投与前腎機能の程度、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、飲酒習慣の有無、睡眠障害の罹病期間）及び本剤の投与状況に関する7項目（1日投与量<sup>4)</sup>、初回投与量、総投与量<sup>5)</sup>、投与期間<sup>6)</sup>、累積投与期間、投与日数<sup>7)</sup>、併用薬剤又は療法の有無）の計17項目について検討された。その結果、年齢、受診区分、本剤投与前肝機能の程度、本剤投与前腎機能の程度、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、総投与量、投与期間、投与日数の要因別の解析で有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した（年齢、本剤投与前肝機能の程度、本剤投与前腎機能の程度については、「4. 特別な背景を有する患者」の項参照）。

受診区分別では、「入院」患者の副作用発現率11.2%（42/374例）は「外来」患者の3.6%（111/3,069例）よりも高かったが、「入院」患者では基礎疾患（腎機能障害、肝機能障害及び合併症）を有する患者の割合（11.7、26.3及び93.6%）が「外来」患者（6.4、13.5及び77.1%）よりも高かったことが、有意差が認められた一因として考えられた。

合併症の有無別の副作用発現率は、「有」患者の5.2%（139/2,698例）が「無」患者の1.8%（13/720例）よりも高かった（不明15例、未記載10例を除く）。100例以上に認められた合併症のうち、副作用発現率が安全性解析対象全体より高かった合併症及びその副作用発現率は、胃潰瘍12.6%（22/174例）、機能的消化障害（他に分類されないもの）8.4%（11/131例）、不整脈7.7%（8/104例）、他に分類されない抑うつ状態7.2%（10/138例）、脳動脈の狭窄（症）5.9%（7/118例）、胃炎及び十二指腸炎5.6%（13/234例）、糖尿病5.3%（16/300例）、神経症4.5%（12/269例）であり、各合併症で特徴的な傾向は認められなかった。また、胃潰瘍の合併例では副作用発現率が10%を超えていたが、譫妄2例2件（重篤及び中等度）及び発疹1例1件（中等度）を除き、いずれも重症度は軽微であった。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「有」患者の5.9%（51/864例）が「無」患者の4.0%（97/2,451例）よりも高かった（不明123例、未記載5例を除く）。主な既往歴及びその副作用発現率は、脳動脈の狭窄（症）5.4%（8/147例）、胃潰瘍4.8%（2/42例）、本態性高血圧症10.0%（4/40例）、性質不明の虫垂炎15.2%（5/33例）であり、脳動脈の狭窄（症）以外は副作用発現例数が少なく詳細な検討はできなかった。脳動脈の狭窄（症）の既往歴を有する患者で発現した副作用は、落ち着きのなさ及び発疹1例1件を除き重症度は軽微であり、いずれも本剤投与中止や減量により回復又は軽快した。なお、「使用上の注意」の慎重投与の項において、「脳に器質的障害のある患者」に対する注意喚起を行っている。

アレルギー歴の有無別では、「有」患者の副作用発現率7.3%（17/234例）が「無」患者の4.2%（130/3,070例）よりも高かったが、アレルギー歴「有」患者で発現した副作用とその件数は、頭痛、傾眠、ALT増加、血中クレアチニン増加及び $\gamma$ -GTP増加各2件、浮動性めまい等各1件であり、特に高頻度に発現した事象は認められなかった。

投与状況（総投与量、投与期間、投与日数）別では、総投与量が少ない患者、投与期間又は投与日数

<sup>3)</sup> 国内自発報告にて「肝機能障害、黄疸」の情報が集積されたため、添付文書が改訂された（平成15年6月4日付事務連絡）。

<sup>4)</sup> 副作用発現患者では初発の副作用発現日の1日投与量、副作用非発現患者では総投与量/投与日数

<sup>5)</sup> 副作用発現患者では初発の副作用発現日までの総投与量、副作用非発現患者では観察期間終了日までの総投与量

<sup>6)</sup> 副作用発現患者では初発の副作用発現日までの日数、副作用非発現患者では観察期間終了日までの日数

<sup>7)</sup> 副作用発現患者では初発の副作用発現日までに実際に投与された日数、副作用非発現患者では観察期間終了日までに実際に投与された日数

が短い患者で副作用発現率が高かったが、全副作用の半数以上（114/222 件）が投与開始から 2 週以内に発現していることを踏まえると、副作用が本剤投与初期に認められたことを反映したものと考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象患者 3,443 例から計 73 例（適応外使用 72 例（うつ病 62 例、躁病及び統合失調症各 2 例等）、有効性再調査不能患者 1 例）を除外した 3,370 例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により全般改善度が「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 4 段階で評価され、「改善」と判定された患者の割合を改善率、「不変」又は「悪化」と判定された患者の割合を無効率とされた（判定不能 35 例を除く）。一方、承認時までの試験では、担当医師により全般改善度が「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で評価され、「著明改善」、「中等度改善」と判定された患者の割合を改善率とされた。有効性解析対象患者における改善率は 88.8 %（2,962/3,335 例）であり、承認時までの試験（長期投与試験を除く）における改善率 59.6 %（476/799 例）を下回ることはなかった。なお、有効性解析対象患者における睡眠障害の型別の改善率は、「入眠障害」90.0 %（2,397/2,664 例）、「熟眠障害」84.2 %（266/316 例）、「中途覚醒」86.1 %（261/303 例）、「早朝覚醒」72.5 %（37/51 例）、「不明」100 %（1/1 例）であった。

有効性に影響を及ぼす因子として、患者背景に関する 12 項目（性別、年齢、受診区分、本剤投与前肝機能の程度、本剤投与前腎機能の程度、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、飲酒習慣の有無、睡眠障害の罹病期間、睡眠障害の程度、睡眠障害の頻度）及び本剤の投与状況に関する 7 項目（1 日投与量、初回投与量、総投与量、投与期間、累積投与期間、投与日数、併用薬剤又は療法の有無）の計 19 項目について検討された。その結果、性別、飲酒習慣の有無、睡眠障害の程度、睡眠障害の頻度、睡眠障害の罹病期間、総投与量、投与期間、投与日数の要因別の解析で無効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別の無効率は、男性 12.9 %（152/1,182 例）、女性 10.3 %（221/2,153 例）、飲酒習慣の有無別の無効率は、「有」患者 13.6 %（86/634 例）、「無」患者 10.3 %（249/2,417 例）であり（不明 282 例、未記載 2 例を除く）、男性又は飲酒習慣「有」患者で無効率が高かったが、いずれも臨床上前問題となる差ではないと考えられた。

睡眠障害の程度別の無効率は、「軽症」7.9 %（144/1,821 例）、「中等症」14.1 %（200/1,419 例）、「重症」30.5 %（29/95 例）、睡眠障害の頻度（回/週）別の無効率は、「1,2」6.4 %（15/235 例）、「3,4」8.1 %（58/712 例）、「5,6」8.1 %（36/442 例）、「7」14.0 %（188/1,340 例）（不明 606 例を除く）、睡眠障害の罹病期間（月）別の無効率は、「2 未満」8.5 %（46/539 例）、「2 以上 6 未満」6.5 %（27/414 例）、「6 以上 12 未満」10.1 %（21/208 例）、「12 以上 36 未満」11.8 %（54/457 例）、「36 以上」19.2 %（63/328 例）（不明 1388 例、未記載 1 例を除く）であり、睡眠障害の重症度がより高い又はより慢性化している患者で無効率が低い傾向が認められた。

総投与量（mg）別の無効率は、「100 未満」15.4 %（151/979 例）、「100 以上 150 未満」10.0 %（153/1533 例）、「150 以上 200 未満」7.3 %（9/124 例）、「200 以上」8.7 %（60/687 例）（不明 12 例を除く）、投与期間（日）別では、「8 未満」36.1 %（22/61 例）、「8 以上 14 未満」26.3 %（54/205 例）、「14」9.7 %（22/227

例)、及び「15 以上 22 未満」9.7 % (139/1435 例)、「22 以上 29 未満」12.1 % (45/371 例)、「29 以上」8.8 % (91/1035 例) (不明 1 名を除く) であり、投与日数 (日) 別では「8 未満」20.8 % (80/385 例)、「8 以上 14 未満」15.1 % (50/332 例)、「14」9.7 % (158/1625 例)、「15 以上 22 未満」10.0 % (29/290 例)、「22 以上 29 未満」8.9 % (25/282 例)、「29 以上」7.6 % (31/409 例) であり (不明 12 例を除く)、総投与量、投与期間、投与日数がより少ない患者で無効率が高い傾向にあったが、これについては本剤投与初期に症状悪化又は症状不変の理由で本剤の投与を中止した患者の割合が高かったことが原因と考察された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 3. 特定使用成績調査の概要

#### 3-1 高齢者に対する調査

安全性については、収集された 438 例から、計 17 例 (契約期間外 8 例、65 歳未満 6 例等) を除外した 421 例が解析対象とされた。安全性解析対象除外患者 17 例中、2 例に 3 件 (胃潰瘍、貧血及び肝機能障害各 1 件) の副作用が認められ、うち胃潰瘍 (1 件) は重篤と判定されたが、担当医により本剤との因果関係は可能性小と判定された。

副作用発現率は 3.8 % (16/421 例) であり、承認時までの試験での高齢者における副作用発現率 19.7 % (217/1,102 例) を上回ることはなく、使用成績調査における成人 (15 歳以上 65 歳未満) の 3.4 % (57/1,654 例) と同程度であった。事象別の発現件数は、傾眠 4 件、浮動性めまい 3 件、幻覚 NOS、膀胱炎 NOS、口渇、ALT 増加、AST 増加、血中尿素減少、血中尿素増加、 $\gamma$ -GTP 増加、白血球数減少及び血小板数増加各 1 件であり、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす因子として、患者背景に関する 10 項目 (性別、年齢、受診区分、本剤投与前肝機能の程度、本剤投与前腎機能の程度、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、飲酒習慣の有無、睡眠障害の罹病期間) 及び本剤の投与状況に関する 7 項目 (1 日投与量、初回投与量、総投与量、投与期間、累積投与期間、投与日数、併用薬剤又は療法の有無) の計 17 項目について検討された結果、受診区分、投与期間及び投与日数の要因別の解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

受診区分別において、「入院」患者の副作用発現率 9.5 % (6/63 例) は、「外来」患者の 2.8 % (10/358 例) よりも高かったが、入院患者で副作用が認められた 6 例のうち 4 例は、高齢や併用薬の影響等の本剤以外の要因が考えられ、本剤との因果関係は明らかではなかった。

投与期間及び投与日数別では、いずれも「8 日未満」の患者で副作用発現率が高かったが、多くの副作用が本剤投与初期に認められ、初期に本剤の投与が中止されたことが原因と考えられた。

なお、本剤の「用法・用量」において高齢者に 1 回 5 mg から投与を開始することとされているが、半数以上の患者で初回投与量が 5 mg を超えていた。初回投与量「5 mg 超」における副作用発現率は 4.6 % (10/217 例) であり、「5 mg 以下」の 2.9 % (6/204 例) を上回ったが、特に「5 mg 超」で高頻度に認められた副作用はなかった。高齢者における初回投与量については、i) 本剤販売開始後に、収集された副作用情報から初回投与量が 5 mg を超える高齢患者が散見されたため、医師等の医療従事者に対する説明資料等の作成及び情報提供を行い、ii) 平成 15 年 6 月及び平成 16 年 2 月の添付文書改訂時にも、同様の注意喚起を行う等の対策を講じた。なお、現時点では高齢者に限らず、初めて本剤を服用する患者

で1回5mgから投与開始することを推奨する情報提供活動を行っており、今後も引き続き適正使用推進を行う予定である。

有効性については、安全性解析対象患者421例から適応外のうつ病に対して使用した5例を除く416例が解析対象とされた。有効性解析対象患者における改善率は90.1%（374/415例）であり、承認時までの試験（長期投与試験を除く）における改善率59.6%（476/799例）を下回することはなかった。また、睡眠障害の型別の改善率は、「入眠障害」91.5%（314/343例）、「熟眠障害」82.9%（29/35例）、「中途覚醒」82.9%（29/35例）、「早朝覚醒」100%（2/2例）であった。

有効性に影響を及ぼす因子として、患者背景に関する12項目（性別、年齢（65歳以上74歳以下、75歳以上）、受診区分、本剤投与前肝機能の程度、本剤投与前腎機能の程度、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、飲酒習慣の有無、睡眠障害の罹病期間、睡眠障害の程度、睡眠障害の頻度）及び本剤の投与状況に関する7項目（1日投与量、初回投与量、総投与量、投与期間、累積投与期間、投与日数、併用薬剤又は療法の有無）の計19項目について検討された。その結果、睡眠障害の程度、睡眠障害の罹病期間、投与期間の要因別の解析で無効率に有意差が認められた。これらの有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

睡眠障害の程度別の無効率は、「軽症」7.5%（17/226例）、「中等症」11.2%（20/178例）、「重症」36.4%（4/11例）、睡眠障害の罹病期間（月）別の無効率は、「2未満」6.0%（4/67例）、「2以上6未満」6.7%（3/45例）、「6以上12未満」9.5%（2/21例）、「12以上36未満」10.0%（5/50例）、「36以上」24.2%（8/33例）（不明199例を除く）であった。一般に睡眠障害の程度が重症であるほど、また睡眠障害の罹患期間が長く難治性であるほど、睡眠障害の治療に難渋し長期間の治療を要すると考えられ、本調査においても同様の傾向が認められた。

投与期間（日）別の無効率は「8未満」14.3%（1/7例）、「8以上14未満」20.7%（6/29例）、「14」14.3%（3/21例）、「15以上22未満」11.6%（20/172例）、「22以上29未満」4.2%（2/48例）、「29以上」6.5%（9/138例）であり、投与初期に無効率が高い傾向であったが、投与初期に症状不変により本剤の投与を中止した患者の割合が高かったことが原因と考えられた。

### 3-2 長期使用に関する調査

安全性については、収集された560例から、初回以降来院なし40例、登録違反20例等の計59例（除外理由重複9例）を除外した501例が解析対象とされた。安全性解析対象除外患者59例中、1例に前向き健忘1件（非重篤、転帰は回復）の副作用が認められた。

副作用発現率は9.0%（45/501例）であり、承認時までの長期投与試験（観察期間：3カ月以上6カ月以下）における副作用発現率11.8%（4/34例）を上回らなかった。主な副作用とその発現件数は健忘6件、浮動性めまい3件、食欲不振、うつ病、悪夢、記憶障害、悪心及びγ-GTP増加各2件であり、重篤な副作用はウイルス性脳炎及び肺炎（各1件）のみであった。観察期間別の副作用発現率は、「1カ月～3カ月」で5.6%（28/501例）、「4カ月～6カ月」で4.1%（13/317例）、「7カ月～12カ月」で2.8%（7/253例）であり、長期使用に伴い副作用発現率が上昇する傾向は認められず、また、長期使用により特異的に認められた副作用はなかった。

安全性に影響を及ぼす因子として、患者背景に関する10項目（性別、年齢、受診区分、本剤投与前肝機能の程度、本剤投与前腎機能の程度、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、飲酒習慣の有無、睡眠障害の罹病期間）及び本剤の投与状況に関する7項目（1日投与量、初回投与量、総投与量、投与期間、累積投与期間、投与日数、併用薬剤又は療法の有無）の計17項目について検討された結

果、年齢、睡眠障害の罹病期間、総投与量、投与期間、投与日数の要因別の解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

年齢（歳）別の副作用発現率は、「15 以上 19 以下」0%（0/6 例）、「20 以上 29 以下」4.5%（2/44 例）、「30 以上 39 以下」19.6%（10/51 例）、「40 以上 49 以下」4.9%（2/41 例）、「50 以上 64 以下」5.9%（8/136 例）、「65 以上 74 以下」5.0%（6/119 例）、「75 以上」13.1%（13/99 例）であり（不明 5 例を除く）、「30 以上 39 以下」の年齢の患者で副作用発現率が高かった。「30 以上 39 以下」の区分で認められた副作用は、 $\gamma$ -GTP 増加（2 件）、緊張性頭痛、健忘、悪心、記憶障害、悪夢、過食、高尿酸血症及びうつ病各 1 件であり、重症度については過食が中等度であり、それ以外はいずれも軽微であったことから特に問題はないと考えられた。

総投与量、投与期間及び投与日数別では、総投与量が少ない患者、投与期間又は投与日数が短い患者で副作用発現率が高かったが、副作用が本剤投与初期に多く認められたことを反映したものと考えられ、新たな対応は不要と考えられた。

有効性については、安全性解析対象患者 501 例から適応外のうつ病に対して使用された 15 例を除く 486 例が解析対象とされた。有効性解析対象患者における観察時期別の改善率は、「2 週間後」88.5%（399/451 例）、「3 カ月後」91.6%（371/405 例）、「6 カ月後」96.6%（280/290 例）、「12 カ月後」97.3%（219/225 例）、「観察中止/終了時」88.1%（423/480 例）（判定不能 6 例を除く）であり、承認時までの長期投与試験における 2 週以降（6 カ月まで）の改善率 77.1~83.3%を下回ることはなかった。本調査の有効性解析対象患者における睡眠障害の型別の改善率は、「入眠障害」90.4%（357/395 例）、「熟眠障害」86.8%（33/38 例）、「中途覚醒」67.5%（27/40 例）、「早期覚醒」85.7%（6/7 例）であった。有効性解析対象患者のうち、①観察期間が 6 カ月以上、②服薬状況が観察期間全体を通して 50%以上、③本剤投与 2 週間後の全般改善度が「改善」、の①~③全ての条件を満たす 160 例における各観察時期（投与 2 週間後、3 カ月後、6 カ月後、12 カ月後又は中止時）での平均 1 日投与量及び改善率の推移から、本剤の効果の持続性について検討された。観察時期別の改善率は、「3 カ月後」100%（157/157 例）、「6 カ月後」96.9%（155/160 例）、「12 カ月又は中止時」97.7%（130/133 例）で、全般改善度判定時の平均 1 日投与量は観察期間中 9.0~9.2 mg でほぼ一定であり、長期使用により本剤の効果が減弱する傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす因子として、患者背景に関する 12 項目（性別、年齢、受診区分、本剤投与前肝機能の程度、本剤投与前腎機能の程度、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、飲酒習慣の有無、睡眠障害の罹病期間、睡眠障害の程度、睡眠障害の頻度）及び本剤の投与状況に関する 7 項目（1 日投与量、初回投与量、総投与量、投与期間、累積投与期間、投与日数、併用薬剤又は療法の有無）の計 19 項目について、有効性解析対象 486 例から全般改善度の判定が「判定不能」であった 6 例を除く 480 例において検討された。その結果、年齢、睡眠障害の罹病期間、総投与量、投与期間、投与日数の要因別の解析で無効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

年齢（歳）別の無効率は、「15 以上 19 以下」50.0%（3/6 例）、「20 以上 29 以下」2.8%（1/36 例）、「30 以上 39 以下」16.0%（8/50 例）、「40 以上 49 以下」20.5%（8/39 例）、「50 以上 64 以下」11.3%（15/133 例）、「65 以上 74 以下」11.4%（13/114 例）、「75 以上」7.2%（7/97 例）（不明 5 例を除く）であった。

「15 以上 19 以下」の患者で無効率が高かったが、例数の偏りの影響も考えられ、また、年齢と無効率に一定の傾向は認められなかったことから、新たな対応は不要と考えられた。

睡眠障害の罹病期間は、「2 カ月未満」で無効率が有意に高い傾向であったが、無効率は 15.94%であ

り、「2カ月未満」の患者背景因子別に要因を検討したが、特定の傾向は認められなかった。

総投与量、投与期間及び投与日数別では、総投与量が少ない患者、投与期間又は投与日数が短い患者で無効率が高かったが、本剤投与初期に「症状悪化」又は「症状不変」の理由で本剤投与を中止した患者の割合が高かったことが原因と考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、高齢者、長期使用における、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

#### 4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査、高齢者に対する特定使用成績調査、長期使用に関する特定使用成績調査として収集された患者より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

##### 4-1 小児（15歳未満）

使用成績調査：安全性解析対象患者として6例（12歳2例、13歳1例、14歳3例）、有効性解析対象患者として4例（13歳1例、14歳3例）が収集された。平均1日投与量は、6例とも5～10 mg/日の範囲であった。副作用は2例に2件（肝機能異常及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各1件）認められたが、いずれも非重篤であった。有効性解析対象のうち、4例中3例が「改善」であった。なお、長期使用に関する特定使用成績調査において小児患者は収集されなかった。

##### 4-2 高齢者（65歳以上）

使用成績調査：安全性解析対象患者として1,783例、有効性解析対象患者として1,736例が収集された。高齢者の副作用発現率は5.3%（94/1,783例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の3.4%（57/1,654例）より有意に高かった。高齢者で発現した主な副作用とその発現件数は、浮動性めまい8件、傾眠及びLDH増加各7件、ALT増加及びγ-GTP増加各6件、譫妄及び肝障害各5件、AST増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各4件、非高齢者では、ALT増加9件、AST増加及びγ-GTP増加各7件、肝機能異常6件等であり、高齢者で特に高頻度に発現した事象は認められなかった。高齢者の改善率は89.1%（1,547/1,736例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の88.5%（1,412/1,595例）と同程度であった（高齢者に対する特定使用成績調査：「3-1 高齢者に対する調査」の項参照）。

長期使用に関する特定使用成績調査：安全性解析対象患者として218例、有効性解析対象患者として211例が収集された。高齢者の副作用発現率は8.7%（19/218例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の7.9%（22/278例）との間に有意差は認められなかった。高齢者の改善率は90.5%（191/211例）であり、成人の86.7%（229/264例）を下回ることはなかった。

##### 4-3 肝機能障害を有する患者

使用成績調査：安全性解析対象患者として389例、有効性解析対象患者として372例が収集された。肝機能障害「有」の副作用発現率は11.3%（44/389例）であり、「無」の3.8%（81/2,154例）より有意に高かった。肝機能障害「有」で発現した主な副作用とその発現件数は、肝機能異常7件、ALT増加6件、γ-GTP増加5件、AST増加及びLDH増加各4件であった。肝機能に関する副作用が副作用発現例44例中27例と多かったことについて、本剤投与前から認められていた合併症（肝機能障害）の病態の関与が考えられたこと、また当該患者集団においては、肝機能に関する副作用以外に特に発現率が高くなる副作用はなく、肝機能障害「有」患者の改善率は87.6%（326/372例）であり、「無」患者の89.4%（1,883/2,106例）と同程度であったこと、添付文書の禁忌、慎重投与及び重大な副作用の項において、



肝機能障害に関して既に注意喚起が行われていることから、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと申請者は説明した。

高齢者を対象とした特定使用成績調査：安全性解析対象患者として 35 例が収集されたが、副作用は認められなかった。有効性解析対象患者として 34 例が収集され、改善率は 88.2 % (30/34 例) であり、肝機能障害「無」患者 90.9 % (278/306 例) との間に有意差は認められなかった。

長期使用に関する特定使用成績調査：安全性解析対象患者として 63 例、有効性解析対象患者として 62 例が収集された。肝機能障害「有」の副作用発現率は 12.7 % (8/63 例) であり、肝機能障害「無」の 10.1 % (31/308 例) との間に有意差は認められなかった。「有」で発現した副作用とその発現件数は、緊張性頭痛、 $\gamma$ -GTP 増加、健忘、うつ病、動悸、過換気・パニック障害・うつ病、自律神経失調及び高尿酸血症各 1 件であり、重篤な副作用はなく、肝機能障害患者において認められた副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかった。「有」の改善率は 85.5 % (53/62 例)、「無」では 90.2 % (267/296 例) であった。

#### 4-4 腎機能障害を有する患者

使用成績調査：安全性解析対象患者として 181 例、有効性解析対象患者として 172 例が収集された。腎機能障害「有」の副作用発現率は 11.0 % (20/181 例) であり、「無」の 4.4 % (104/2,340 例) より有意に高かった。申請者は、「有」で発現した主な副作用とその発現件数は、血中クレアチニン増加 4 件、浮動性めまい 3 件等であり、血中クレアチニン増加については本剤投与前からの合併症（腎機能障害）の関与が考えられたが、これ以外に特に発現率が高くなる副作用は認められなかったこと、「有」の改善率は 87.8 % (151/172 例) であり、「無」の 89.1 % (2,034/2,283 例) と同程度であったこと、添付文書の慎重投与及びその他の副作用の項において腎機能障害に関して既に注意喚起が行われていることから、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと申請者は説明した。

高齢者を対象とした特定使用成績調査：安全性解析対象患者として 40 例、有効性解析対象患者として 39 例が収集された。腎機能障害「有」患者の副作用発現率は 5.0 % (2/40 例) であり、「無」患者の 4.3 % (13/304 例) との間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」患者で発現した副作用は、ALT 増加、浮動性めまい及び傾眠各 1 件であり、いずれも非重篤であり、転帰はいずれも回復であった。腎機能障害「有」患者の改善率は 87.2 % (34/39 例) であり、「無」患者の 91.6 % (274/299 例) との間に有意差は認められなかった。

長期使用に関する特定使用成績調査：安全性及び有効性解析対象患者として 22 例が収集された。腎機能障害「有」の副作用発現率は 13.6 % (3/22 例) であり、「無」の 10.2 % (35/344 例) との間に有意差は認められなかった。「有」で発現した副作用とその発現件数は、過換気、パニック障害、うつ病、自律神経失調及び逆流性食道炎各 1 件であり、いずれも非重篤であった。「有」の改善率は 81.8 % (18/22 例)、「無」では 89.7 % (297/331 例) あった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）における本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 5. 製造販売後臨床試験の概要

### 5-1 プロチゾラム対照無作為化交叉比較試験

本剤の夜間睡眠及び翌日の精神身体状態に及ぼす影響を検討することを目的として、ICD-10

(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision) による非器質性不眠症ガイドライン(1993年)を参考にして、不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)と診断された患者(目標被験者数14例、各群7例)を対象に、短時間作用型ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるブロチゾラムを対照とした無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。

本試験は、第1期、観察期間(3日以上)、第2期からなる交叉比較試験であり、第1期及び第2期における用法・用量は、第1～3夜にプラセボ、第4～6夜に本剤10mg又はブロチゾラム0.25mg、第7～9夜にプラセボを午後11時に経口投与とされた。

総投与例14例全例が安全性解析対象集団とされ、試験開始後に選択基準の逸脱が判明し中止した1例(本剤先行群)を除く13例(本剤先行群6例、ブロチゾラム先行群7例)が有効性解析対象集団とされた。また、上記中止例1例に加え、ブロチゾラム先行群で本剤投与前に脱落した1例を、それぞれブロチゾラム及び本剤の安全性解析対象集団から除外した各13例が、薬剤別の安全性の解析対象とされた。なお、主要評価項目の解析では、有効性解析対象集団13例から、ブロチゾラム先行群で本剤投与前に脱落した1例が解析対象から除外された。

主要評価項目は、PSGにより観察される睡眠パラメータ<sup>8)</sup>とされた。本剤投与時では、服薬第1及び第2夜の睡眠前期に夜間覚醒回数の有意な減少が認められたのに対し、ブロチゾラム投与時では服薬第2夜の終夜、服薬第1～3夜の睡眠前期、服薬第1及び第2夜の睡眠中期に夜間覚醒回数の有意な減少が認められた。また本剤投与時では、離脱第1夜の睡眠前期に夜間覚醒時間の有意な増加が認められたのに対し、ブロチゾラム投与時では離脱第2夜の終夜及び睡眠中期に夜間覚醒時間の有意な増加が認められた。睡眠構造に及ぼす影響についても検討され、本剤投与時では、離脱第1夜の睡眠前期にStageW(覚醒)の有意な増加が認められたのに対し、ブロチゾラム投与時では離脱第2夜の終夜及び睡眠中期にStageW(覚醒)の有意な増加が認められた。また、ブロチゾラム投与時では服薬第1夜及び第2夜の終夜、服薬第3夜の睡眠前期にStage2(浅い睡眠段階)の有意な増加が認められた。

副作用発現率は、本剤投与時30.8%(4/13例)、ブロチゾラム投与時46.2%(6/13例)であり、2件以上発現した事象とその発現件数は本剤投与時では、眠気3件、ぼんやり状態、頭痛及び頭重感各2件、ブロチゾラム投与時では眠気3件、ぼんやり状態、脱力感及び倦怠感各2件であり、いずれも非重篤であった。

以上より申請者は、本剤はPSGによる検討において、生理的睡眠パターンに近い睡眠をもたらす可能性が示唆されたと考えると説明した。

機構は、実施された臨床試験からは、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 5-2 プラセボ対照無作為化交叉比較試験

本剤の睡眠の安定性に及ぼす影響をCyclic Alternating Pattern (CAP)<sup>9)</sup>を用いて検討することを目的として、International Classification of Sleep Disorder (ICSD)にて精神生理性不眠症と診断され、事前PSG

<sup>8)</sup> 各睡眠パラメータの定義は以下のとおり。

睡眠時間：入眠から最終覚醒までの時間、睡眠潜時：記録を開始してから最初にstage1が3分間連続して出現するか、最初のstage2(stage3、4、REMも含む)が出現するまでの時間、夜間覚醒回数：入眠後最初のstage2が出現してからの覚醒回数(ただし、stageWとstageWの間に1区間(20秒)又は連続する2区間(40秒)のstage1のみがあった場合、一連の覚醒としてカウント)、夜間覚醒時間：入眠後最初のstage2が出現してからの覚醒時間

主要評価項目の解析では、第2夜と第3夜の平均値を基準値とし、各評価時点における測定値との比較を行った。

<sup>9)</sup> ノンレム睡眠に発現する周期的な睡眠脳波であり、睡眠の不安定性を反映する指標

検査において睡眠潜時が 15 分以上、睡眠時間が 4 時間以上 6.5 時間未満の患者を対象に、プラセボ対照無作為化単盲検交叉比較試験が実施された。

本試験は、第 1 期、観察期間（3 日以上）、第 2 期からなる交叉比較試験であり、第 1 期及び第 2 期における用法・用量は、第 1 期の第 1 夜、第 2 夜及び第 2 期の第 1 夜にプラセボ、第 2 期の第 2 夜に本剤 10 mg（プラセボ先行群）又は第 1 期の第 1 夜、第 2 期の第 1 夜及び第 2 夜にプラセボ、第 1 期の第 2 夜に本剤 10 mg（本剤先行群）プラセボを 1 日 1 回午後 11 時に経口投与することとされた。

試験薬が投与された 18 例（本剤先行群、プラセボ先行群各 9 例）全例が安全性解析対象集団とされ、本剤先行群の 1 例（第 1 期の第 1 夜のプラセボ投与のみ実施）を除いた 17 例が有効性解析対象集団とされた。また、各期のデータがともに得られた 16 例が睡眠脳波各パラメータの解析対象集団とされた。

主要評価項目である第 2 夜終夜の CAP 率<sup>10)</sup>（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群 39.0±3.2 %、プラセボ群 57.6±2.5 %であり、本剤群で有意に低かった（p=0.002、群、時期、薬剤を要因とした分散分析）。

本剤の副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）は 29.4 %（5/17 例）であり、発現した事象とその発現件数は血中ビリルビン増加 2 件、浮動性めまい、頭痛、感覚減退、傾眠、不快感、好中球数増加及び白血球数増加各 1 件であり、いずれも非重篤であった。

以上より申請者は、本剤について、睡眠の不安定性を反映する脳波の指標である CAP 率を低下させる特徴を有することが新たに確認され、安全性についても特に問題は認められなかったと説明した。

機構は、実施された臨床試験からは、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 5-3 小児不眠症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

本剤の小児に対する有効性及び安全性を検討することを目的として、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れた小児（12～18 歳）（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験では、前観察期に単盲検下で 1 週間プラセボを投与後、二重盲検期（2 週間）に移行する<sup>11)</sup>とされ、二重盲検期における用法・用量は、本剤 5 mg を 2 週間（本剤 5 mg 群）、本剤 5 mg を 1 週間経口投与後に本剤 10 mg を 1 週間（本剤 10 mg 群）又はプラセボを 2 週間（プラセボ群）、就寝直前に経口投与することとされた。また、1 週間の後観察期が設定され、単盲検下でプラセボが経口投与された。

試験薬が投与された 122 例（プラセボ群 43 例、本剤 5 mg 群 38 例、本剤 10 mg 群 41 例）全例が安全性解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である睡眠調査票に基づく主観的睡眠潜時の 1 日平均は表 1 のとおりであり、二重盲検期における本剤群（5 mg 群及び 10 mg 群の併合群）の主観的睡眠潜時の 1 日平均は、プラセボ群に比較して有意に短縮した。

表 1 睡眠調査票に基づく主観的睡眠潜時の 1 日平均（分）

	前観察期 <sup>1)</sup>	二重盲検期 <sup>1)</sup>	群間差 <sup>2)</sup>	p 値
プラセボ群 (n=43)	56.3 ± 22.3	44.3 ± 22.8	—	—
本剤併合群 (n=79)	58.5 ± 24.1	33.4 ± 27.9	-11.4 [-19.4, -3.3]	p = 0.006
本剤 5 mg 群 (n=38)	56.8 ± 22.8	33.3 ± 27.2	-11.4 [-20.9, -1.9]	p = 0.019

<sup>10)</sup> ノンレム睡眠時間に対する CAP 時間の割合

<sup>11)</sup> 前観察期間中の主観的睡眠潜時 30 分以上の夜が 3 夜以上かつ前観察期間中の主観的睡眠潜時の平均が 30 分以上 120 分以下の患者が二次登録可能とされた。

本剤 10 mg 群 (n=41)	60.0 ± 25.4	35.5 ± 28.8	-11.3 [-20.6, -1.9]	p = 0.018
-------------------	-------------	-------------	---------------------	-----------

1 平均値±標準偏差

2 前観察期間中の 1 日あたりの睡眠潜時を共変量、薬剤を因子とした共分散分析、調整済み平均値 [95 % 信頼区間]

有害事象発現率は、本剤 5 mg 群 36.8 % (14/38 例)、本剤 10 mg 群 24.4 % (10/41 例)、プラセボ群 20.9 % (9/43 例) であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用発現率は本剤 5 mg 群 5.3 % (2/38 例)、本剤 10 mg 群 9.8 % (4/41 例)、プラセボ群 4.7 % (2/43 例) であった。本剤 5 mg 群で発現した事象とその件数は、蛋白尿及び尿中蛋白陽性各 1 例、本剤 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各 1 例であり、いずれも非重篤であった。なお、バイタルサイン（血圧、心拍数）について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、小児不眠症の主観的睡眠潜時に対する本剤の有効性が示され、安全性に大きな問題は無いと考えると説明した。

#### 5-4 小児不眠症患者を対象とした PSG を用いた単盲検試験

小児不眠症患者に対する本剤の作用を PSG により検討することを目的として、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れ（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）、睡眠調査票に基づく主観的睡眠潜時が 30 分以上の小児（12～18 歳）を対象に、単盲検比較試験が実施された。なお、PSG 検査を実施可能な施設に限られていること、宿泊を伴う PSG 検査に参加可能な小児患者は限られていることから、本試験の目標被験者数は 10 例と設定され、客観的に不眠症と評価し得る被験者を確保できるよう、ベースラインの PSG による睡眠潜時が 30 分以上の被験者が 3 例に満たない場合には 5 例を追加することとされた。しかしながら、11 例組入れ時点においても、ベースラインの PSG による睡眠潜時が 30 分以上の被験者は存在せず、試験を継続した場合にも当該被験者の組入れは期待できないと考えられたため、本試験は平成 22 年 3 月に中止された。

本試験は、第 1 期（ベースライン測定期）、第 2 期（本剤投与期）からなり、用法・用量は、第 1 期では第 1 夜及び第 2 夜にプラセボ、第 2 期では第 1 夜にプラセボ、第 2 夜に本剤 10 mg を就寝前に経口投与とされた。第 1 期終了後、第 2 期の開始までに適宜休薬期間が設けられた。

試験薬が投与された 11 例全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である PSG により観察される睡眠潜時（平均値±標準偏差）は、第 1 期第 2 夜が 12.1±6.8 分、第 2 期第 2 夜が 14.1±9.4 分、平均変化量（第 2 期－第 1 期）及び両側 95% 信頼区間は 2.1±11.8 [-5.9, 10.0] 分であり、ベースラインと本剤投与時で改善傾向は認められなかった。PSG の他のパラメータについても、ベースラインと本剤投与時で同程度であったが、時間区分毎（入眠後 0～150 分、150～300 分、300 分～最終覚醒、服薬後 150 分）では、入眠後 0～150 分における Stage 3+4（徐波睡眠）の時間は 19.1±11.8 分増加し、睡眠段階百分率も 12.7% 増加した。また、睡眠調査票に基づく主観的睡眠潜時については、第 1 期第 2 夜が 24.5±18.9 分、第 2 期第 2 夜が 18.2±9.02 分であり、本剤投与後に 6.4±13.8 分の短縮が認められた。

有害事象発現率は本剤投与後 18.2% (2/11 例)、副作用発現率は 9.1 % (1/11 例) であった。発現した事象とその発現件数は、抱合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加各 1 件であり、いずれも非重篤であった。

以上より申請者は、PSG による検討から、睡眠潜時の明らかな変化は認められなかったものの、入眠後の早い段階で徐波睡眠の増加が認められ、安全性に問題は無いと考えると説明した。

機構は、本剤の小児への投与について、以下のように考える。

睡眠薬の小児に対する推奨用法・用量を有している薬剤は国内外に存在しないことから、小児における睡眠薬の評価に際しては、臨床試験成績に加えて、睡眠薬の投与対象となる小児不眠症患者の選択についても、十分なエビデンスに基づく慎重な議論が必要である。前述の小児不眠症患者を対象に実施された2試験のうち、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験については、主観的睡眠潜時において一定の有効性が示されているものと考えられる。一方、PSGを用いた単盲検試験については、試験開始時の主観評価において、睡眠潜時が30分以上の被験者を組み入れたものの、参加した被験者のベースラインのPSGによる睡眠潜時が30分以上の被験者は1例も存在しなかった。そのため、適切な対象集団において本剤の有効性及び安全性が検討されたとは考えられないことから、本剤の小児適応の可否を結論づけるための臨床データが示されたとは言い難い。また、当該試験では、組入れ時には主観的睡眠潜時が30分以上の被験者が選択されたものの、プラセボ投与時（ベースライン）のPSGによる睡眠潜時が30分以上の被験者が1例も存在しなかったことを踏まえると、①睡眠環境の変化等により小児の不眠症状が軽減される可能性又は②薬物療法が必要な小児不眠症患者は限られることが示唆されたことから、小児不眠症患者に対する薬物治療の意義及び対象となる患者選択の適切性についてさらなる検討が必要である。なお、本剤の小児への投与について、新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと考える。

## 6. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用の発現例数及び件数は、408例550件（使用成績調査7例7件、特別調査10例12件、自発報告391例531件）であった。重篤な副作用は360例495件（既知230例302件、未知159例193件）認められ、転帰が未回復とされた副作用は、13例に16件認められた。また、未知の副作用は186例に225件認められた。

機構に報告された副作用のうち、「使用上の注意」の記載より予測可能な事象は、譫妄（42件）、意識変容状態（27件）、転倒（24件）、異常行動（20件）、錯乱状態（18件）、意識消失及び肝障害（各15件）、昏睡及び意識レベルの低下（各13件）、激越、夢遊病、健忘及び浮動性めまい（各11件）等であり、申請者は以下のように説明した。譫妄、落ち着きのなさ、錯乱状態、激越については、承認時より添付文書の重大な副作用の「精神症状、意識障害」に興奮、脱抑制、錯乱を記載し、平成14年4月にせん妄を追記した。また、意識障害（意識レベルの低下、意識変容状態、昏睡、意識消失）については、平成16年2月に重大な副作用の「精神症状」に「意識障害」を追記している。異常行動、夢遊症については、平成19年6月に添付文書を改訂し、警告を新設して「もうろう状態、睡眠随伴症状」に関する注意を記載し、用法・用量に関連する使用上の注意の項を新設して本剤を少量から投与開始する旨を追加記載する等の対応を行った（「9. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）。肝機能障害については、平成15年6月に重大な副作用に「肝機能障害、黄疸」を追記した。健忘については、「一過性前向性健忘」を承認時より重大な副作用に記載している。以上より、現時点でさらなる対応は不要と考えるが、今後とも同様の報告に留意する。

「使用上の注意」から予測できない重篤な事象は、転倒（17件）<sup>12)</sup>、交通事故（12件）<sup>13)</sup>、死亡（9件）、自殺企図及び薬物毒性（各8件）、過量投与（5件）等であり、これらの事象について、申請者は以下のように説明した。転倒は、基礎疾患（膝変形性関節症、術後譫妄、パーキンソン病）の影響、併

<sup>12)</sup> ふらつき（5件）、意識障害（1件）に伴う転倒は既知と判断され、報告されている。

<sup>13)</sup> 意識障害（1件）、もうろう状態・睡眠随伴症状（夢遊症状等）（1件）による交通事故は既知と判断され、報告されている。

用薬等の影響が考えられた。交通事故は、いずれの患者も情報が不十分であり因果関係についての評価が困難であった。死亡については、死亡9件の他に溺死、突然死各1件を含む計11件が収集されたが、いずれも情報が不十分な患者（剖検時に本剤が検出された等）であり本剤との因果関係は明確ではなかった。自殺企図については、自殺企図8件の他に自殺既遂及び自傷行動各3件、自殺念慮1件の計15件が収集されたが、基礎疾患（うつ）による影響、併用薬の影響等が考えられた患者、情報不十分な患者等であった。薬物毒性8件、過量投与については、重篤でない事象も含め、過量投与10件及び企图的過量投与1件が収集されたが、患者素因による影響が考えられた患者、情報不十分な患者等であった。以上より、本剤との因果関係を評価する上で、さらに情報の収集が必要と考えられるが、現時点で特段の対応は必要ないと考える。

また、国内自発報告にて、新生児離脱症状が集積されたため、平成24年3月に、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に記載し、注意喚起を行った。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 7. 相互作用

再審査期間中に、本剤と他の薬剤又はアルコールとの相互作用が疑われる患者として17例が収集された。そのうち、使用上の注意から予測できない相互作用は15例あり、複数例収集された相互作用は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（フルボキサミン2例、パロキセチン及びセルトラリン各1例）計4例、ベンゾジアゼピン化合物（アルプラザラム及びプロチプララム各1例）計2例、プロトンポンプ・インヒビター（ラベプラゾール及びランソプラゾール各1例）計2例であった。いずれも血中濃度等に関する情報が不足している患者、情報不十分な患者等であり、本剤との因果関係が明確ではなかったことから、申請者は現時点で特に対応する必要はないと考えると説明した。

また、使用上の注意から予測できる相互作用として、アルコールとの相互作用が2例収集された。いずれも、本剤血中濃度等に関する情報が不足していること、アルコールとの相互作用については既に注意喚起されていることから、申請者は現時点で特に対応する必要はないと考えられると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 8. 研究報告

再審査期間中に、研究報告として表2の4報が厚生労働省又は機構に報告された。

表2 研究報告一覧

No	研究報告の概要
1	股関節骨折のため修復手術を受けた65歳以上の患者において、本剤の使用は股関節骨折の危険性を有意に増加させた。(Wang, P.S et al, <i>J Am Geriatr Soc</i> , 49(12):1685-1690, 2001)
2	入院中の本剤使用患者において中枢神経系副作用の発現頻度が高かった。(Mahoney JE et al, <i>Am J Geriatr Pharmacother</i> , 2(1): 66-74, 2004)
3	本剤等4剤の睡眠薬について、NDA資料、PubMedによる文献情報、添付文書にて公表された試験結果を用い、感染症発現率に関してメタ解析した結果、本剤及びエスゾピクロンの感染症発現率が高かった。(Joya FL et al, <i>J Clin Sleep Med</i> , 5(4): 377-383, 2009)
4	2005年～2008年の間にテキサス州中毒管理センターに報告された、ゾルピデムIR錠、CR錠の有害事象について比較検討した結果、CR錠内服群ではIR錠内服群よりも高血圧、運動失調の発現率が高く、うち運動失調については有意差が認められた。(Forrester MB, <i>Hum Exp Toxicol</i> , 28(8): 505-509, 2009)

これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

研究報告 No.1 について、骨折の発現時期が不明であり、本剤と骨折の関連が明確とは言い難いこと、本剤の投与量も不明であり、高齢者での適正使用下での調査結果とは言い難いこと、転倒、骨折につながる副作用として、本剤の添付文書の使用上の注意の項に「ふらつき、めまい」、「高齢者での運動失調」を記載していることから、新たな安全確保措置を検討する必要性はないと考える。

研究報告 No.2 について、本研究報告はレトロスペクティブな観察研究でありバイアスが入ること、scale を用いて因果関係を「多分あり」、「可能性あり」とする有害事象をピックアップしているが、用いた scale の妥当性が不明であること、同じ条件下での本剤以外の薬剤の調査結果が示されていないこと、本剤の添付文書において精神神経系に関連する副作用（眠気、ふらつき等）に対する注意喚起を行っていること等から、特に新たな対応は不要と考える。

研究報告 No.3 について、本邦における事象集積状況は、患者素因の影響が考えられる事象、本剤継続中に回復し本剤との因果関係が考えにくい事象、情報不足な事象等であることより、今後の情報集積を待つこととして、現時点で新たに安全確保措置を検討する必要性はないと考える。

研究報告 No.4 について、各群の平均投与量は約 100 mg であり、本邦で市販されている本剤における用量（5～10 mg）を大きく逸脱していること、プラセボ群の設定がなく本剤の有害事象発現率に関する知見が得られていないこと、基礎疾患・併用薬等の情報が記載されていないこと等から、現時点で新たに安全確保措置を検討する必要性はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の研究報告について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 9. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 26 年 6 月現在、米国、フランス、イギリス及びドイツを含む約 110 カ国で承認されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

海外の措置報告に対する本邦における対応 3 件について、申請者は以下のように説明した。

措置報告 1：平成 19 年、米国、オーストラリア及びシンガポールで「アナフィラキシーや血管浮腫等の重篤なアレルギー反応が初回服用時の早期に起こる可能性」、「睡眠に関連する異常行動（睡眠状態下での自動車運転、電話、食事の準備、摂食、性交）の危険性（アルコールや他の中枢神経抑制薬との併用により発現リスクが上昇する）」に関して、添付文書が改訂された。本邦においても「睡眠に関連する異常行動の危険性」については、平成 19 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づき添付文書の改訂が行われ、警告の項に「もうろう状態、睡眠随伴症状」に関する注意を記載、用法・用量に関連する使用上の注意の項に本剤を少量から投与開始する旨を追記するとともに、重大な副作用の項に夢遊症状、もうろう状態を追記する等の対応を行った。「アルコールや他の中枢神経抑制薬との併用により発現リスクが上昇する」については、本邦においても、添付文書の「相互作用」の項に併用注意薬剤として、アルコール（飲酒）、中枢神経抑制剤が記載されていることから新たな措置の必要性はないと考える。「重篤なアレルギー反応」については国内における関連事象の集積が少ないことから、新たな措置の必要性はないと考える。

措置報告 2：平成 19 年、米国添付文書において WARNING AND PRECAUTION に「注意欠陥/多動性障害（AD/HD）に伴う不眠小児を対象とした臨床試験において、本剤はプラセボと比較して AD/HD 小児の入眠までの時間を短縮せず、プラセボ投与でみられなかった幻覚の発現が本剤投与の小児ではみら

れた」が追記されたが、当該臨床試験結果は不眠症の小児全般に該当するものではないこと、本邦の添付文書では小児等に対する安全性は確立していない旨を記載済みであること、幻覚等の副作用は既に重大な副作用として添付文書に記載されていることから、現時点では新たな措置の必要性はないと考える。

措置報告 3: 平成 20 年、米国添付文書において本剤及び添加物に過敏症のある患者に対するアナフィラキシー、血管浮腫が **CONTRAINDICATIONS** に、うつ症状の悪化（自殺念慮、自殺企図、自殺既遂が発現する場合を含む）が **Abnormal thinking and behavioral changes** に追記されたが、いずれも本邦においては集積が少なく本剤との因果関係が明確ではないため、新たな安全対策を行う必要性はないと考える。また、**Dosage in adults** の項に「1 日 1 回の投与とする。1 日投与量は 12.5 mg を超えてはならない。」が追記されたが、本邦では最大用量を 10 mg/日と明記しており、現時点で新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上