

令和 7 年 7 月 28 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] プ 02 疾病治療用プログラム
[一般的名称] 不眠障害用プログラム
[販 売 名] サスメド 不眠障害用アプリ Medcle
[申 請 者] サスメド株式会社
[申 請 日] 令和 6 年 8 月 30 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審議結果】

令和 7 年 7 月 28 日の医療機器・体外診断薬部会プログラム医療機器調査会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認事項一部変更承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は 4 年 6 か月とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 不眠障害に関連する十分な知識を有する医師が、CBT-I に関する知識や本品の特性を十分に理解して使用するよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

また、本品の使用目的又は効果は「不眠障害の治療を支援する目的で使用される。」とすることが適当とされた。

審査報告書

令和7年7月17日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別]: プ02 疾病治療用プログラム
- [一 般 的 名 称]: 不眠障害用プログラム
- [販 売 名]: サスメド 不眠障害用アプリ Medcle
- [申 請 者]: サスメド株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和6年8月30日
- [特 記 事 項]:
- [審 査 担 当 部]: プログラム医療機器審査部
- [審 査 用 備 考 欄]:

審査結果

令和7年7月17日

- [類 別]: プ02 疾病治療用プログラム
- [一 般 的 名 称]: 不眠障害用プログラム
- [販 売 名]: サスメド 不眠障害用アプリ Medcle
- [申 請 者]: サスメド株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和6年8月30日

【審査結果】

「サスメド 不眠障害用アプリ Medcle」（以下「本品」という。）は、モバイル端末にインストールされ、不眠障害を有する患者に使用されるソフトウェアであり、令和5年2月15日に製造販売の承認を受けている。本品の機能は、不眠障害に対する認知行動療法（cognitive behavioral therapy for insomnia. 以下「CBT-I」という。）で実施される手法を基に実現されている。本品は、初回承認時の審査において、審査終了時点の使用目的又は効果は「不眠障害の治療を目的に認知行動療法を行う。」であったが、医療機器・体外診断薬部会 プログラム医療機器調査会における審議を経て、「不眠障害の治療において、医師が行う認知行動療法の支援を行う。」に変更された。その後、令和6年1月17日に開催された中央保険医療協議会総会において、初回承認時の使用目的又は効果等を踏まえて審議された結果、保険適用には至らなかった。今般、本品を薬物療法や対面式 CBT-I とは明確に区別し、これらとは異なる治療選択肢の一つとしての導入を目指し、本申請に至った。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、ユーザビリティエンジニアリングプロセス及びサイバーセキュリティに関する資料が提出され、特段問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本品による治療効果に関する試験（以下「SYK02 治験」という。）と本邦における標準的な治療である薬物治療（ゾルピデム酒石酸塩）の効果を確かめる臨床研究（以下「S02 研究」という。）の結果を比較解析した試験成績書（以下、当該解析を「本比較解析」という。）が提出された。

本比較解析は、本品とゾルピデム酒石酸塩を直接比較した並行群間比較試験ではなく、S02 研究による結果を外部対照として、SYK02 治験における本品群の成績を考察するものである。S02 研究の実施に際しては、S02 研究を外部対照として用いる際に生じ得る一部のバイアスについて配慮されていることは理解できる。一方で、評価デザイン上の限界により、提出された本比較解析では、本品と不眠症治療薬の有効性及び安全性の優劣について議論することは困難であった。

ただし、本品及びゾルピデム酒石酸塩等の不眠症治療薬の特性を確認することは可能であった。本品の対象患者に処方されることが多いゾルピデム酒石酸塩は即効性がある一方で、本品は治療終了後も効果が維持されることが示唆された。これは、本品が CBT-I を設計のコンセプトとしているため、患者の考え方や行動様式を調整することができたことに由来すると考えられ、また対面式 CBT-I 等との報告と整合することから、本品には介入終了後も長期有効性が十分期待できると判断した。以上を踏まえ、即効性のある改善を必要としない患者においては、本品のみで不眠症を治療することに関する一定の臨床的意義はありと判断した。

また、長期有効性が期待できること、及び直ちに問題となるような安全性上の懸念が確認されなかったことから、薬物療法と同様に睡眠衛生指導を実施しただけでは十分に不眠障害の管理ができなかった患者に対する新たな治療選択肢として位置づけることは可能と判断した。なお、初回承認時に関係学会により策定された適正使用指針を引き続き遵守するとともに、新たな市販後調査の計画において本品の適正使用に関する研修の適切性を確認しながら、本品の使用可能な医師を段階的に拡大していくことが適切と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、プログラム医療機器調査会で審議されることが妥当と判断した。

<使用目的>

不眠障害の治療支援

<承認条件>

不眠障害に関連する十分な知識を有する医師が、CBT-I に関する知識や本品の特性を十分に理解して使用するよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

審査報告

令和7年7月17日

審議品目

- [類 別]: プ02 疾病治療用プログラム
[一般的名称]: 不眠障害用プログラム
[販売名]: サスメド 不眠障害用アプリ Medcle
[申請者]: サスメド株式会社
[申請年月日]: 令和6年8月30日
[申請時の使用目的]: 不眠障害の治療支援
[特記事項]:

[目次]

1. 申請品目の概要	6
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要	7
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	8
ロ. 設計及び開発に関する資料	10
ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料	11
ニ. リスクマネジメントに関する資料	12
ホ. 製造方法に関する資料	12
ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	12
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	51
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	53
4. 総合評価	54

[略語等一覧表]

略語 又は略称	英語	日本語
AIS	Athens Insomnia Scale	アテネ不眠尺度
CGI-I	Clinical Global Impressions-Improvement	臨床全般改善度
CBT	Cognitive behavioral therapy	認知行動療法
CBT-I	Cognitive behavioral therapy for insomnia	不眠障害に対する認知 行動療法
CRB	Certified Review Borad	認定臨床研究審査委員 会
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition	精神障害の診断・統計 マニュアル第5版
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, third edition	睡眠障害国際分類第3 版
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ睡眠尺度
M.I.N.I.	The Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面 接法
RCT	Randomized Clinical Trial	二重盲検比較試験

1. 申請品目の概要

「サスメド 不眠障害用アプリ Medcle」（以下「本品」という。）は、モバイル端末にインストールされ、不眠障害を有する患者に使用されるソフトウェアである。本品の機能は、不眠障害に対する認知行動療法（cognitive behavioral therapy for insomnia. 以下「CBT-I」という。）で実施される手法を基に実現されている。本品が有する機能を表 1 に示す。

表 1 本品の機能一覧

機能	内容
睡眠表	[REDACTED]
睡眠衛生指導	[REDACTED]
刺激制御療法	[REDACTED]
睡眠時間制限療法	[REDACTED] 睡眠表の記録から算出される睡眠効率、日中の眠気及び目標就寝時刻の遵守状況に基づき、床上時間（就寝から起床までの時間）を調整する。 [REDACTED]
眠気検査	[REDACTED] による眠気のチェックを行う。[REDACTED] [REDACTED]
認知療法	心配事や考え事の可視化を行うことで実施する。毎夕の振り返りの時に以下のステップで行う [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
リラクゼーション法	リラクゼーション法を実施する。 夜間就寝時刻～起床時刻の間、本品への入力・確認を行うことができない。
不眠尺度の評価	主観的な不眠の度合いは AIS を使用し、8 個の質問による問診形式で測定する。各回答に付与された番号が回答による得点を示しており、0～24 点の合計点数で評価する。7 日ごとに、[REDACTED] AIS を使用した問診が行われる。
プッシュ通知	患者への本品の使用のタイミングなどをお知らせするための機能。[REDACTED] [REDACTED]
チュートリアル機能	初期設定完了後に、使用方法を画像等にて説明するとともに、[REDACTED] [REDACTED]
良い睡眠のための知識	問い合わせ頻度の高い質問とその回答を表示する。

本品が提供する主な機能は、「睡眠衛生指導」、「睡眠スケジュール法」（睡眠日誌及び睡眠時間制限療法）、「刺激制御療法」及び「認知療法」に関するものであり、本品のその他の機能として不眠尺度評価、眠気検査等に関するものがある。本品は、7日間の睡眠衛生指導及び睡眠表の実施後、8週間に亘り、毎日の朝夕時の振り返り及び週1回のアテネ不眠尺度（不眠状態の指標。以下「AIS」という。）の検査と目標就寝・起床時刻の設定を行う（図1）。本品の使用開始9週間後、振り返り等の入力が自動的に不可となり、アプリを起動すると使用期間が終了した旨が表示される。また、本品を使用するために就寝中にスマートフォンの使用が促されないよう、夜間就寝時刻から起床時刻までは、本品への入力・確認を行うことができない仕様となっている。なお、患者が入力した情報は管理システムのデータベースに保存される。

本品は、「不眠障害の治療において、医師が行う認知行動療法の支援を行う。」を使用目的又は効果とする製品として令和5年2月15日に製造販売が承認されており、本品の機能等は製造販売承認後、変更されていない。

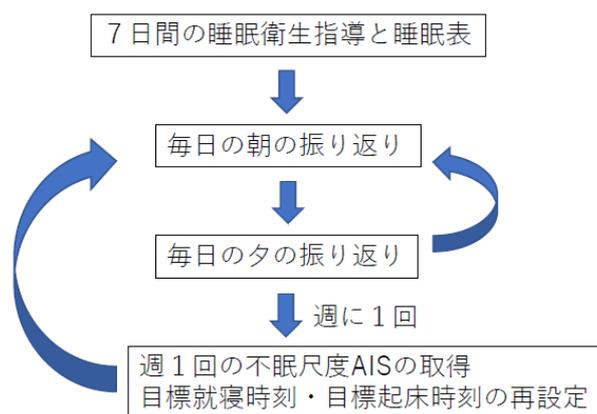


図1 本品による8週間のCBT-I

2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概要は、以下のようなものであった。なお、本申請に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

開発の経緯

不眠障害は、入眠障害、中途覚醒、早期覚醒、熟眠困難等の症状を有する睡眠障害の一つであり、プライマリケアにおいて最も多い疾患の一つである。睡眠障害国際分類第3版（以下「ICSD-3」という。）では、不眠障害は、眠る機会や環境が適切であるにもかかわらず、睡眠の開始と持続、安定性、あるいは質に持続的な障害が認められ、その結果、何らかの日中の障害をきたす疾患と定義され、不眠症状及び夜間の睡眠困難に関連した症状に加えて、睡眠障害に関連した日中の症状が認められることが診断基準として盛り込まれている。また、ICSD-3では、旧版では区別していた「原発性不眠」及び不眠と併存する疾患に関連した睡眠障害である「続発性不眠」を区別することなく、「不眠障害」と診断することとなっている。ICSDの体系は、長年にわたり睡眠医学専門家の主要な基本的疾病分類となってきたが、上述の内容は精神疾患の分類と診断・統計マニュアル第5版（以下「DSM-5」という。）においても採用されており、DSM-5の不眠障害はICSD-3の不眠障害と同様であるとされている。

不眠障害に対する治療法は、薬物治療と認知行動療法に代表されるような非薬物療法があり、本邦治療ガイドラインとして「睡眠薬の適正な使用と休薬のための治療ガイドライン—出口を見据えた不眠医療マニュアル」¹（以下「本邦治療ガイドライン」という。）が示されている。本邦治療ガイドラインでは、図2に示す治療アルゴリズムと合わせて、認知行動療法について「薬物療法と同時に、状況が許す限り、できるだけ早期から心理的・行動的介入も活用することが推奨されている。代表的な介入方法が不眠障害に対する認知行動療法である。本ガイドラインでは薬物療法が十分に奏功しない場合のセカンドラインに位置づけたが、第一選択療法として、もしくは薬物療法との併用療法としても有効であることが示されている。」とされている。

2023年11月に改定された最新の欧州全体における不眠症ガイドライン²において、プログラム医療機器によるCBT-I（以下「デジタルCBT-I」という。）は、医療従事者が対面で提供するCBT-I（以下「対面式CBT-I」という。）の一部ではなく並列の治療選択肢とされ、薬物療法はCBT-Iによる治療が十分でなかった際のセカンドラインに位置づけられている。近年、各国にて複数のデジタルCBT-Iが承認されており、対面式CBT-IとデジタルCBT-Iは独立して実施されている。

現在、本邦において広く実施されている不眠障害に対する治療法は睡眠薬を使用する薬物治療であり、入眠潜時の短縮や中途覚醒の改善などの即効性があるという利点がある。

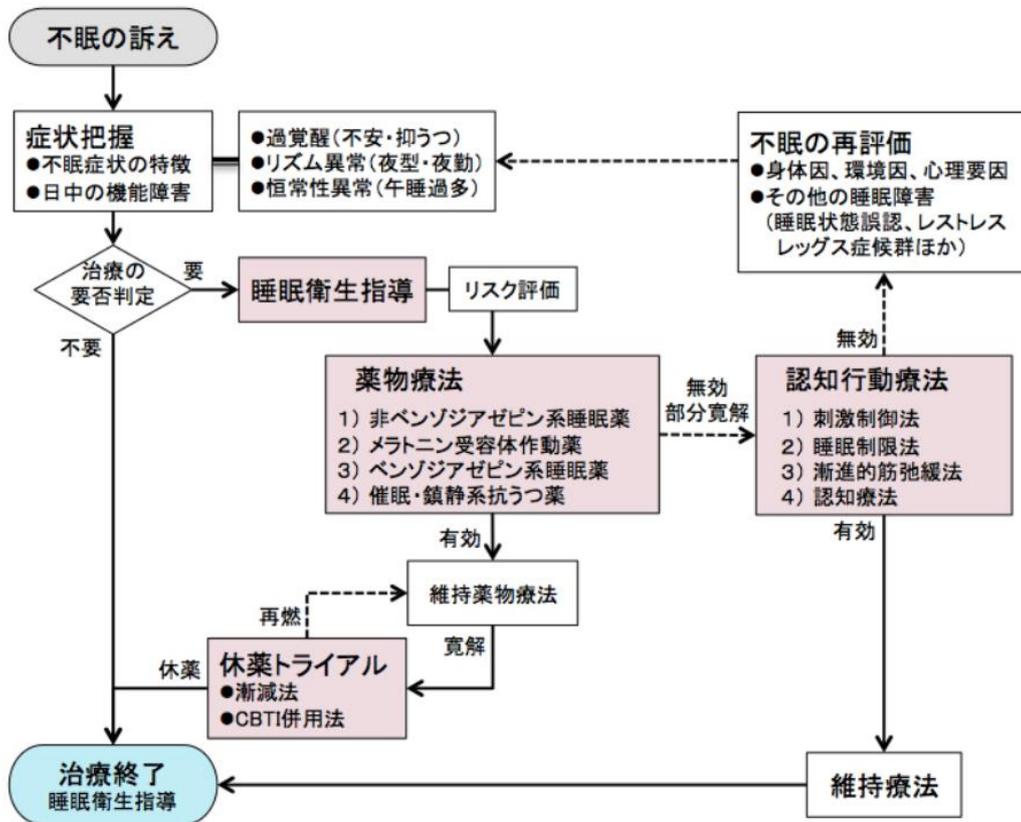


図 2 治療アルゴリズム

一方で、薬物療法は、ふらつき、転倒等の身体症状や頭痛、倦怠感等の持ち越し効果といった副作用や、併用薬との薬物相互作用に注意して使用する必要がある。また、睡眠薬服用終了後の反跳性不眠や退薬症候は薬物依存の原因となることから、必要最小限の睡眠薬の使用が求められており、適正使用の観点で大きな課題を抱えている。不眠障害は **common disease** の1つであるが、特に非専門医では睡眠薬以外の治療選択肢がない状況にあり、結果として、本邦では人口当たりの睡眠薬処方量がアメリカの 6 倍と先進国の中でも突出しているとの報告がある³。

一方で、睡眠薬の処方率等はあまり減少しておらず、本質的な解決には至っていないのが現状である⁴。

本品は、このような課題に取り組むべく開発した不眠障害の治療を目的とした医療用アプリケーションである。本邦の現状である医療現場の人員不足に影響せず、また標榜科や専門医等に縛られずに、不眠障害の治療を行っている医療機関及び医師が、患者に対して非薬物療法を提供可能とすることが、本品の開発コンセプトである。申請者は、本品の有効性及び安全性を評価するために、シャムアプリを対照とした多施設二重盲検比較試験(SYK02 治験)を実施し、不眠尺度である AIS の改善に関しシャム群に対する本品の優越性が検証さ

れた。この結果を踏まえて、本品は令和5年2月15日に製造販売の承認を受けた。当該審査において、審査終了時点の使用目的又は効果は「不眠障害の治療を目的に認知行動療法を行う。」であったが、医療機器・体外診断薬部会 プログラム医療機器調査会における審議を経て、使用目的又は効果は「不眠障害の治療において、医師が行う認知行動療法の支援を行う。」に変更された。

その後、令和6年1月17日に開催された中央保険医療協議会総会において、初回承認時の使用目的又は効果等を踏まえて審議された結果、保険適用には至らなかった⁵。一方、前述のとおり、海外におけるデジタル CBT-I は、薬物療法や対面式 CBT-I とは異なる位置づけとしてガイドライン等で取り扱われている。申請者は、これを踏まえ、本品を薬物療法や対面式 CBT-I とは区別し、これらとは異なる治療選択肢の一つとして新たに導入を目指すこととした。

申請者は、本調整に向けて海外類似品に関するデータや睡眠薬に関する臨床研究成績を踏まえ、本邦における薬物治療と同様の臨床的位置づけにおいても、臨床的な有用性を十分発揮できると考え、本申請に至った。

国内外における使用状況

本品の、国内外における使用実績はない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格について、本一変申請に伴う変更はなく、従前の規格が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の設計に変更がなく、使用目的の変更に係る使用方法に大きな変更はないことから、従前の規格とすることは妥当と判断した。

性能に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請において、本品の設計に変更はなく、追加で実施した検証等はないことから、性能に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の設計に変更がなく、使用方法も従来の方法と同等であることから、各資料を省略することは妥当と判断した。

安全性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請において、本品の設計に変更はなく、追加で実施した検証等はないことから、ソフトウェア開発ライフサイクルに関する資料は省略された。

本品の初回承認審査においては、ユーザビリティエンジニアリングプロセスに関する規格への適合性が求められていたが、経過措置期間であったことから提出はされなかった。また、サイバーセキュリティに関する規格への適合性は、経過措置期間及びサイバーセキュリティに関する規格への適合は、初回承認時には求められていなかった。以上を踏まえ、本申請においてユーザビリティエンジニアリングプロセス（JIS T 62366-1:2022）及びサイバーセキュリティ（JIS T 81001-5-1:2023）に関する規格への適合を示す試験成績書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本申請による変更においてはソフトウェア開発ライフサイクルの管理に係る変更は生じず、使用方法も従来の方法と同等であることから、各ソフトウェア開発ライフサイクルに関する資料を省略することは妥当と判断した。

また、総合機構は、ユーザビリティエンジニアリングプロセス及びサイバーセキュリティに関する規格への適合を示す試験成績書に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

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 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の基本要件への適合性について以下のように審査した。

医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか。）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項「臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の有効性及び安全性を確保するためには、本品及び CBT-I 等の関連する医療技術に関する適切な理解の下、使用される必要があることから、引き続き適正使用指針を遵守して使用するよう承認条件を付すとともに、慎重に導入されるよう段階的な導入を進める使用成績調査を実施す

ることとした。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

JIS T 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について実施されたリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、前述の八項「法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請においては、製造方法に関する変更を伴わないことから、製造方法に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の製造方法に関する資料を省略することは妥当と判断した。

ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

本申請においては、本品による治療効果に関する試験（以下「SYK02 治験」という。）と本邦における標準的な治療である薬物治療（ゾルピデム酒石酸塩）の効果を確認する臨床研究（以下「S02 研究」という。）の結果を比較し、解析することで、本品を単独で使用した治療の有効性及び安全性が評価された（以下、当該解析を「本比較解析」という。）。

SYK02 治験は、本品の初回承認時に添付された臨床試験である。また、S02 研究は、ゾルピデム酒石酸塩の効果量を見積もるために実施された臨床研究である。両試験の試験計画の概要を表 2 に示す。

表 2 SYK02 治験及び S02 研究の試験／研究計画の概要

	SYK02 治験	S02 研究
試験／研究名	不眠障害患者を対象としたソフトウェア Yukumi ⁱ による非薬物療法の臨床試験（検証的試験）－ シヤム対照、多施設共同、動的割付、二重盲検比較試験 －	不眠障害患者を対象とした薬物療法における患者満足度および睡眠解析データを検討する前向き介入研究
目的	本治験は不眠障害患者を対象に、本品による治療開始後 8 週時の CBT-I の有効性を、シヤムソフトウェアを比較対照に、AIS の変化量を主要評価項目として検証する。また、有効性副次評価項目として睡眠表（入眠潜時、睡眠効率、中途覚醒回数）、CGI-I、治療終了時・中止時の薬剤治療の要否、AIS の項目ごとの評価、AIS が 6 点未満の患者の割合、安全性評価項目として有害事象及び不具合を評価する。	本研究は不眠障害患者を対象に、睡眠薬による治療開始後 8 週時の有効性を、AIS の変化量を主要評価項目として検討する。また、有効性の副次評価項目として睡眠表（入眠潜時、睡眠効率、中途覚醒回数）、CGI-I、治療終了時・中止時の薬剤治療の要否、AIS の項目ごとの評価、AIS が 6 点未満の患者の割合、安全性評価項目として有害事象を評価する。
試験／研究の種類	シヤム対照、多施設共同、動的割付、並行群間、二重盲検比較試験	単群、多施設共同、前向き介入研究
対象	不眠障害	同左
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> (1)ICSD-3 に基づいた不眠障害に該当し、治療を必要とする患者 (2)睡眠衛生指導での治療効果が不十分と判断される患者（同意取得時に対する治験登録時のアテネ不眠尺度（AIS）の差が 5 点未満） (3)同意取得時に 20 歳以上の患者 (4)性別：不問 (5)入院・外来：外来 (6)本品で使用する日本語が理解できる患者 (7)本品を使用可能な Android 又は iOS モバイル端末で本品を自分でインストールができ、治験期間中に使用できる患者 (8)治験で決められた日に来院することができる患者 (9)本人の文書による治験参加同意が得られた患者 	<ul style="list-style-type: none"> (1)同左 (2)同左 (3)同左 (4)同左 (5)同左 (6)－ (7)－ (8)同左 (9)同左
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> (1)同意取得時、又は、治験登録時のアテネ不眠尺度（AIS）が 9 点未満の患者 (2)過去に不眠症状の治療目的とした長時間作用型の睡眠薬（抗うつ薬、抗不安薬を含む）の薬剤治療経験がある患者 (3)不眠症状の治療を目的とした睡眠薬（超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型、市販の睡眠改善剤を含む）、抗うつ薬、抗不安薬、漢方薬を服用中の患者、又は、治験登録前 14 日以内に服用した患者 (4)治験登録日 7 日以上前の同意取得日から治験登録日までの睡眠の状況が睡眠表で把握できない、又は、把握できたとしてもそれ以上の改善を要さない患者 	<ul style="list-style-type: none"> (1)同左 (2)－ (3)同左 (4)同左

i 本品から、睡眠衛生指導に関する機能を削除したアプリ。

	SYK02 治験	S02 研究
	(睡眠表から算出される睡眠効率が85%以上もしくは入眠潜時が1時間未満)	
	(5)M.I.N.I.にて薬剤治療が必要と判断される精神疾患を合併していると診断された患者又は薬剤治療中の精神疾患を合併している患者(アルツハイマー病、パーキンソン病、てんかん等を含む)	(5)同左
	(6)睡眠中の呼吸停止がある又は強いいびきに加え日中の過剰な眠気があり、睡眠関連呼吸障害が問診により疑われるあるいは合併している患者	(6)同左
	(7)夜間の異常感覚・異常運動など睡眠に関連した感覚・運動症状があり、睡眠関連運動障害(レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害など)が問診により疑われるあるいは合併している患者	(7)同左
	(8)十分な睡眠を確保しているにも関わらず日中の過剰な眠気があり、中枢性過眠症(ナルコレプシーなど)が問診により疑われるあるいは合併している患者	(8)同左
	(9)睡眠中に大声、手足を動かさず、歩き回るなどの異常行動があり、睡眠時随伴症(レム睡眠行動障害など)が問診により疑われるあるいは合併している患者	(9)同左
	(10)昼夜逆転など睡眠・覚醒できる時間帯の異常があり、概日リズム障害(睡眠相後退症候群など)が問診により疑われるあるいは合併している患者	(10)同左
	(11)アルコール依存、薬物中毒の既往がある又は合併している患者	(11)同左
	(12)がん、免疫疾患又はそれに準ずる徴候を合併している患者(過去5年以内に発症又は治療を受けた患者を含む)	(12)同左
	(13)妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者	(13)同左
	(14)過去90日以内、又は、治験参加期間中に大きな生活環境の変化(引越し、転勤、転職、旅行、海外渡航など)を予定している患者	(14)同左
	(15)治験参加期間中に昼夜が逆転した仕事(生活)、自動車やバイクなどの運転を要する仕事、あるいは危険を伴う仕事に従事している又は治験参加期間中に従事する予定のある患者	(15)同左
	(16)過去に睡眠衛生指導(過去6か月以内)あるいは不眠症状に対する認知行動療法を受けた経験のある患者	(16) —
	(17)過去に本品または本品のプロトタイプである治験用アプリ(Yawn、Yue)を使用した経験のある患者	(17) —
	(18)過去90日以内に他の治験薬及び開発中の医療機器の使用経験がある患者	(18) —
	(19)治験責任医師又は治験分担医師が不適	(19)同左

	SYK02 治験	S02 研究
	当と判断した患者	
症例数 (解析時)	175 例 (内、本品群 87 例)	19 例
治療介入内容	患者の使用するスマートフォンに治験機器 (アプリ) をダウンロードし、56 日間、アプリのプログラムを実施した。	ゾルピデム酒石酸塩 5 mg (マイスリー®錠又はその後発品) を 1 日 1 回就寝前、8 週間服用する。
検査・観察項目及び時期	<p>有効性主要評価項目：治療開始後 8 週時の AIS のベースラインからの変化量</p> <p>有効性副次評価項目：以下の項目を評価した。</p> <p>(1) 治療開始後 8 週時の AIS の項目ごとのベースラインからの変化量</p> <p>(2) 治療開始後 8 週時の臨床全般改善度 (CGI-I) のベースラインからの変化量</p> <p>(3) 治療開始後 8 週時または中止時における AIS が 6 点未満の患者の割合</p> <p>(4) 治験終了時又は中止時の薬剤治療の要否</p> <p>(5) 治療終了後の睡眠表 (紙) 及びアクチグラフで取得する入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数のベースラインからの変化量</p> <p>安全性：同意取得時から治験終了時又は中止時の観察検査終了時までの以下の項目を評価した。</p> <p>(1)有害事象</p> <p>(2)不具合</p>	<p>有効性主要評価項目：同左</p> <p>有効性副次評価項目：同左</p> <p>安全性：同意取得時から治験終了時又は中止時の観察検査終了時までの以下の項目を評価した。</p> <p>(1)同左</p> <p>(2) —</p>
観察期間	78 日間 ・スクリーニング期間：1 週間 ・治療介入期間：8 週間 ・追跡調査期間：2 週間	同左
併用薬及び併用療法	<p>(1)併用禁止薬 同意取得時から治験終了時又は中止時の観察検査終了時まで、以下の薬剤の併用を禁止した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 睡眠薬 (不眠症及び睡眠障害への適応を持つ薬剤を含む) ・ 市販の睡眠改善薬 ・ 向精神薬 ・ 抗ヒスタミン薬 (第 2 世代抗ヒスタミン薬を除く) ・ 漢方薬 (黄連解毒湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、三黄瀉心湯、加味帰脾湯、加味道遙散、帰脾湯、酸棗仁湯、抑肝散、柴胡桂枝乾姜湯) ・ 睡眠に関連するサプリメント ・ その他、不眠症状に対する有効性評価に影響があると治験責任医師及び治験分担医師が判断した薬剤 <p>(2)併用制限薬 同意取得時から治験終了時又は中止時の観察検査終了時まで、以下の薬剤の併用を</p>	<p>(1)併用禁止薬 同意取得時から治験終了時又は中止時の観察検査終了時まで、以下の薬剤の併用を禁止した。 (同左)</p> <p>(2)併用制限薬 同意取得時から治験終了時又は中止時の観察検査終了時まで、以下の薬剤の併用を</p>

	SYK02 治験	S02 研究
	制限した。 ・ 解熱鎮痛薬（医師の処方により頓用での使用及び外用剤使用は可能とした。市販品を患者本人の判断で使用することは不可とした。） (3)併用禁止療法 同意取得時から治験終了時又は中止時の観察検査終了時まで、治験機器の有効性及び安全性評価への影響があると考えられる併用療法を禁止とした。 例) カウンセリング、心理療法、睡眠に関連する治験機器以外のアプリ、治験機器以外の睡眠衛生指導や不眠症に対する認知行動療法など	制限した。 ・ 同左 (3)併用禁止療法 同意取得時から治験終了時又は中止時の観察検査終了時まで、治験機器の有効性及び安全性評価への影響があると考えられる併用療法を禁止とした。 例) カウンセリング、心理療法、睡眠に関連する治験機器以外のアプリ、治験機器以外の睡眠衛生指導や不眠症に対する認知行動療法など
実施施設及び施設数	(1) ██████████ (2) ██████████ ██████████ ██████████ (3) ██████████ ██████████ ██████████ (4) ██████████ ██████████ ██████████ (5) ██████████ ██████████ ██████████ (6) ██████████ ██████████ (7) ██████████ ██████████ (8) ██████████ ██████████ (9) ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ 全 9 施設	(1) 同左 (2) 同左 (3) 同左 (4) 同左 (5) — (6) — (7) — (8) — (9) — 全 4 施設
実施時期 ⁱⁱ	令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日～令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日	令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日～令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日

本品の単独使用における臨床的有用性を評価するために、SYK02 治験及び S02 研究の結果を用いた比較が行われた。本比較解析は令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日に計画書初版が策定され、有効性評価項目は両試験で同一であるため、得られたすべての評価項目に対して比較を行い、薬物療法（ゾルピデム酒石酸塩）に対する本品の臨床的有用性が確認された。比較デザインを図 3 に、比較方法の概要を表 3 に示す。

ii 治験又は研究の最初の患者同意日～最後の患者の検査・観察終了日

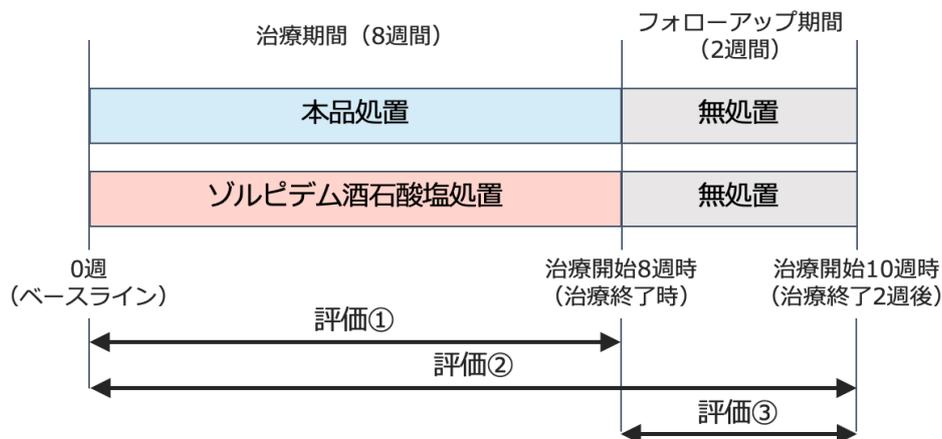


図 3 本比較解析の比較デザイン

表 3 本比較解析の比較方法

解析対象集団	SYK02 治験及び S02 研究で定義されている解析対象集団と同一
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：AIS 変化量 ・ 副次評価項目：AIS の項目ごとの変化量 ・ 副次評価項目：AIS6 点未満の患者の割合 ・ 副次評価項目：医師による評価（臨床全般改善度（CGI-I）の変化量、薬剤治療の要否） ・ 副次評価項目：入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数の変化量（睡眠表、アクチグラフ）
評価期間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 評価①：治療（本品使用・ゾルピデム酒石酸塩服用）終了時点における治療効果 ・ 評価②：治療終了後のフォローアップ 2 週時点における治療効果 ・ 評価③：治療終了後の治療効果の持続性及び寛解率、反跳性不眠

1) 症例構成

本比較解析の症例構成の内訳を表 4 に示す。SYK02 治験の同意取得例は 221 例、そのうち SYK02 治験の登録例は 175 例であり、治験登録例の全例が治験機器を使用した（本品群：87 例、シヤム群 88 例）。同意取得後にスクリーニング期間へ移行しなかった被験者はいなかった。スクリーニング期間に移行後、治験登録に至らなかったのは 46 例で、脱落理由はいずれも「選択基準又は除外基準への抵触」であった。本品を使用した 87 例全例が 8 週間の治療期間を完遂し、治療期間中の中止例はいなかった。フォローアップ期間中に治験を中止した被験者は本品群の 1 例で、中止理由は「中止の申し出」であった。

S02 研究の同意取得例は 22 例、そのうち研究登録例は 19 例であり、研究登録例の全例がゾルピデム酒石酸塩を服用した。同意取得後にスクリーニング期間へ移行しなかった被験者はいなかった。スクリーニング期間に移行後、研究登録に至らなかったのは 3 例で、脱落理由は 2 例が「選択基準又は除外基準への抵触」であり、1 例は「その他」で同意撤回であった。ゾルピデム酒石酸塩を服用した 19 例全例が 8 週間の治療期間及び治療期間後 2 週間の

フォローアップ期間を完遂した。

なお、比較解析に関して、SYK02 治験の本品群を「本品群」、S02 研究でゾルピデム酒石酸塩を服用した被験者を「ゾルピデム酒石酸塩群」と定義する。

表 4 症例構成の内訳

解析対象：組み入れられた患者 補完方法：なし		
	本品	ゾルピデム酒石酸塩
同意を取得した例数	221	22
スクリーニング脱落例数	46	3
脱落理由		
選択基準又は除外基準への抵触	46	2
その他	0	1
組み入れられた例数	87	19
割り付けられた例数	87	—
完了例数（治療期間）	87	19
中止例数（治療期間）	0	0
完了例数（追跡調査期間）	86	19
中止例数（追跡調査期間）	1	0
中止理由		
中止の申し出	1	0
有害事象	0	0
機器の不具合	0	—
症状悪化，効果不十分	0	0
対象として不適切であることが判明	0	0
患者の自己都合により来院せず	0	0
その他	0	0

2) 逸脱一覧

SYK02 治験及び S02 研究の実施計画書からの逸脱の内訳を表 5 に示す。本品群の治験実施計画書から逸脱した被験者は、組み入れた被験者 87 例中 27 例であり、逸脱件数は 30 件であった。「その他の治験実施計画書からの逸脱」を除いて最も多い逸脱理由は、観察検査項目の未実施及び実施時期の逸脱で 13 件であった。

ゾルピデム酒石酸塩群の研究実施計画書から逸脱した被験者は、ゾルピデム酒石酸塩群に組み入れた被験者 19 例中 1 例で、逸脱件数は使用（服用）方法・使用（服用）期間違反の 1 件であった。

表 5 逸脱の内訳

解析対象：組み入れられた患者 補完方法：なし		
	本品	ゾルピデム酒石酸塩
例数	87	19
逸脱例数	27	1
逸脱理由		
GCP不遵守	0	—
対象外疾患	0	0
選択基準，除外基準違反	0	0
中止基準違反	0	0
使用（服用）方法・使用（服用）期間違反	0	1
併用薬・併用療法違反	0	0
観察検査項目の未実施及び実施時期の逸脱	13	0
その他の治験・研究実施計画書からの逸脱	17	0

3) 有効性解析対象集団

本比較解析の有効性解析対象集団の構成を表 6 に示す。本品群の構成は、mITTⁱⁱⁱ及び PPS^{iv}ともに 87 例であり、ゾルピデム酒石酸塩群の構成は mITT 及び PPS ともに 19 例であった。

表 6 有効性解析対象集団の構成

解析対象：組み入れられた患者 補完方法：なし		
	本品	ゾルピデム酒石酸塩
例数	87	19
mITT		
採用	87	19
不採用	0	0
PPS		
採用	87	19
不採用	0	0

iii SYK02 治験における定義：本治験に組み入れられた患者のうち、次の条件に合致する患者を除いた集団；初期設定後、朝夕の振り返り又は 7 日間ごとに入力する AIS を一度も行っていない患者。

S02 研究における定義：本研究に組み入れられた患者のうち、次の条件に合致する患者を除いた集団；AIS の評価を一度も行っていない患者

iv SYK02 治験及び S02 研究における定義：mITT のうち、以下のような有効性評価に影響を及ぼすと診断される要因のある患者を除いた集団。1) 選択・除外基準違反に該当する患者、2) 併用禁止薬又は併用療法違反に該当する患者、3) 中止基準に該当するにもかかわらず中止しなかった患者

4) 患者背景

本比較解析における患者背景を表 7 に示す。

年齢の平均値は、本品群で 42.4 歳、ゾルピデム酒石酸塩群で 44.1 歳、性別の分布は本品群で男性 32 例 (36.8%)、女性 55 例 (63.2%)、ゾルピデム酒石酸塩群で男性 7 例 (36.8%)、女性 12 例 (63.2%)、開始時の AIS の平均値は、本品群及びゾルピデム酒石酸塩群でともに 13.4 であった。人口統計学的変数及びベースラインの特性に、群間で大きな違いは認められなかった。

表 7 患者背景

解析対象：mITT		本品		ゾルピデム酒石酸塩	
補完方法：なし					
例数		87	(内訳)	19	(内訳)
年齢	平均値	42.4		44.1	
	標準偏差	13.5		12.8	
	最小値	21		22	
	中央値	44		47	
	最大値	72		63	
年齢 (カテゴリー)	20歳以上40歳未満	41	47.1%	7	36.8%
	40歳以上65歳未満	40	46.0%	12	63.2%
	65歳以上	6	6.9%	0	0.0%
性別	男性	32	36.8%	7	36.8%
	女性	55	63.2%	12	63.2%
既往歴・合併症の有無	あり	26	29.9%	2	10.5%
	なし	61	70.1%	17	89.5%
前治療薬の有無	あり	0	0.0%	0	0.0%
	なし	87	100.0%	19	100.0%
併用薬剤の有無	あり	26	29.9%	3	15.8%
	なし	61	70.1%	16	84.2%
併用療法の有無	あり	0	0.0%	0	0.0%
	なし	87	100.0%	19	100.0%
開始時のAIS	平均値	13.4		13.4	
	標準偏差	2.8		2.8	
	最小値	9		10	
	中央値	13		13	
	最大値	21		21	

5) 治療コンプライアンス

本比較解析における治療の遵守状況を表 8 に示す。本品群の実施率は 89.3%であり、ゾルピデム酒石酸塩群の服薬率は 98.5%であった。

表 8 治療の遵守状況

解析対象：mITT		
補完方法：なし		
	本品	ゾルピデム酒石酸塩
例数	87	19
予定回数（回）	9744	—
実施回数（回）	8704	—
実施率/服薬率（%）	89.3	98.5

6) 有効性

① 主要評価項目

mITT におけるベースラインからの治療開始 8 週時（治療終了時）の AIS 変化量を表 9 に示す。ベースラインからの治療開始 8 週時（治療終了時）の AIS 変化量（平均値±標準偏差）は、本品群で-6.7±4.4、ゾルピデム酒石酸塩群で-9.9±3.2 であった。本品群とゾルピデム酒石酸塩群の AIS 変化量の平均値の差は 3.2（p=0.001）であり、治療期間中の不眠症状の改善効果は本品群に対してゾルピデム酒石酸塩群が有意に高かった。

表 9 ベースラインから治療開始 8 週時（治療終了時）の AIS 変化量（評価①）

解析対象：mITT											
補完方法：なし											
		開始時	8週時	開始時からの変化量					ゾルピデム酒石酸塩群との差		
群	例数	平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p値 ¹⁾	95%信頼区間
本品	87	13.4	6.7	-6.7	-19	-7	6	4.4	3.2	0.001	1.5 to 5.0
ゾルピデム酒石酸塩	19	13.4	3.5	-9.9	-18	-10	-5	3.2			
1) Welchのt検定											

mITT におけるベースラインからの治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS 変化量を表 10 に示す。ベースラインからの治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS 変化量（平均値±標準偏差）は、本品群で-7.5±4.2、ゾルピデム酒石酸塩群で-7.9±4.3 であった。本品群とゾルピデム酒石酸塩群の AIS 変化量の平均値の差は 0.4（p=0.734）であり、本品群はゾルピデム酒石酸塩群による治療と比較して不眠症状の改善効果は同程度であった。

表 10 ベースラインから治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS 変化量（評価②）

解析対象：mITT 補完方法：なし											
群	例数	開始時	10週時	開始時からの変化量				ゾルピデム酒石酸塩群との差			
		平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p値 ¹⁾	95%信頼区間
本品	86	13.4	5.9	-7.5	-19	-7	2	4.2	0.4	0.734	-1.9 to 2.6
ゾルピデム 酒石酸塩	19	13.4	5.5	-7.9	-16	-8	3	4.3			

1) Welchのt検定

mITT における治療開始 8 週時（治療終了時）から治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS 変化量を表 11 に示す。治療開始 8 週時（治療終了時）から治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS 変化量（平均値±標準偏差）は、本品群で-0.8±2.1、ゾルピデム酒石酸塩群で 2.1±3.7 であった。本品群とゾルピデム酒石酸塩群の AIS 変化量の平均値の差は-2.9（p=0.004）であり、本品群はゾルピデム酒石酸塩群による治療と比較して、治療が終了した後の治療効果の持続性が有意に向上した。

表 11 治療開始 8 週時（治療終了時）から治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS 変化量（評価③）

解析対象：mITT 補完方法：なし											
群	例数	8週時	10週時	8週時からの変化量				ゾルピデム酒石酸塩群との差			
		平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p値 ¹⁾	95%信頼区間
本品	86	6.7	5.9	-0.8	-7	0	4	2.1	-2.9	0.004	-4.7 to -1.0
ゾルピデム 酒石酸塩	19	3.5	5.5	2.1	-2	1	13	3.7			

1) Welchのt検定

② 副次評価項目

mITT におけるベースラインからの治療開始 8 週時（治療終了時）の AIS の項目ごとの変化量を表 12 に示す。AIS は表 12 に示す全 8 項目から構成される。「夜間、睡眠中に目が覚める」、「全体的な睡眠の質」、「日中の気分」及び「日中の活動について（身体的及び精神的）」の項目において、治療期間中の不眠症状の改善効果は本品群に対してゾルピデム酒石酸塩群で有意であったが、「寝つき（布団に入ってから眠るまでに要する時間）」、「希望する起床時間より早く目覚め、それ以上眠れない」、「総睡眠時間」及び「日中の眠気」の項目において、本品群はゾルピデム酒石酸塩群による治療と比較して不眠症状の改善効果は同程度であった。

表 12 ベースラインから治療開始 8 週時（治療終了時）の
AIS の項目ごとの変化量（評価①）

解析対象：mITT 補完方法：なし													
	群	例数	開始時		8週時				開始時からの変化量			ゾルピデム酒石酸塩群との差	
			平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p値 ¹⁾	95%信頼区間	
寝付き	本品	87	1.9	0.9	-1.1	-3	-1	1	0.7	0.3	0.130	-0.1 to 0.7	
	ゾルピデム酒石酸塩	19	1.8	0.4	-1.4	-2	-2	0	0.8				
夜間、睡眠途中で目が覚める	本品	87	1.4	0.7	-0.7	-2	-1	1	0.8	0.7	0.002	0.3 to 1.1	
	ゾルピデム酒石酸塩	19	1.6	0.3	-1.3	-3	-1	0	0.7				
希望する起床時間より早く目覚め、それ以上眠れない	本品	87	1.4	0.7	-0.7	-2	-1	2	0.8	0.4	0.086	-0.1 to 0.8	
	ゾルピデム酒石酸塩	19	1.6	0.6	-1.1	-3	-1	0	0.8				
総睡眠時間	本品	87	1.8	1.0	-0.8	-2	-1	1	0.7	0.4	0.059	-0.0 to 0.8	
	ゾルピデム酒石酸塩	19	1.7	0.5	-1.2	-2	-1	0	0.8				
全体的な睡眠の質	本品	87	2.0	1.0	-1.1	-3	-1	0	0.8	0.4	0.033	0.0 to 0.8	
	ゾルピデム酒石酸塩	19	2.0	0.5	-1.5	-2	-2	0	0.7				
日中の気分	本品	87	1.6	0.8	-0.9	-3	-1	1	0.9	0.5	0.004	0.2 to 0.8	
	ゾルピデム酒石酸塩	19	1.6	0.3	-1.4	-3	-1	-1	0.6				
日中の活動について（身体的及び精神的）	本品	87	1.4	0.7	-0.7	-3	-1	2	0.8	0.7	0.001	0.3 to 1.1	
	ゾルピデム酒石酸塩	19	1.6	0.2	-1.4	-3	-1	0	0.7				
日中の眠気	本品	87	1.8	0.9	-0.8	-3	-1	1	0.7	0.0	0.732	-0.3 to 0.2	
	ゾルピデム酒石酸塩	19	1.4	0.6	-0.8	-2	-1	0	0.5				

1) Welchのt検定

mITT におけるベースラインからの治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS の項目ごとの変化量を表 13 に示す。全 8 項目において、本品群はゾルピデム酒石酸塩群による治療と比較して不眠症状の改善効果は同程度であった。

表 13 ベースラインから治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の
AIS の項目ごとの変化量（評価②）

解析対象：mITT 補完方法：なし														
	群	例数	開始時		10週時				開始時からの変化量				ゾルピデム酒石酸塩群との差	
			平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p値 ¹⁾	95%信頼区間		
寝付き	本品	86	1.9	0.9	-1.1	-3	-1	1	0.7	-0.2	0.389	-0.5 to 0.2		
	ゾルピデム 酒石酸塩	19	1.8	0.9	-0.9	-2	-1	1	0.7					
夜間、睡眠途中に 目が覚める	本品	86	1.4	0.5	-0.8	-2	-1	1	0.8	0.2	0.437	-0.3 to 0.6		
	ゾルピデム 酒石酸塩	19	1.6	0.6	-1.0	-3	-1	0	0.8					
希望する起床時間 より早く目覚め、 それ以上眠れない	本品	86	1.4	0.7	-0.7	-2	-1	1	0.8	0.2	0.201	-0.1 to 0.5		
	ゾルピデム 酒石酸塩	19	1.6	0.7	-0.9	-2	-1	0	0.6					
総睡眠時間	本品	86	1.8	0.9	-0.9	-2	-1	1	0.8	0.0	0.998	-0.5 to 0.5		
	ゾルピデム 酒石酸塩	19	1.7	0.8	-0.9	-3	-1	1	1.0					
全体的な睡眠の質	本品	86	2.0	0.8	-1.2	-3	-1	0	0.7	-0.1	0.501	-0.5 to 0.3		
	ゾルピデム 酒石酸塩	19	2.0	0.9	-1.1	-2	-1	0	0.7					
日中の気分	本品	86	1.6	0.7	-1.0	-3	-1	1	0.9	0.2	0.227	-0.2 to 0.6		
	ゾルピデム 酒石酸塩	19	1.6	0.4	-1.2	-3	-1	0	0.7					
日中の活動について （身体的及び精神的）	本品	86	1.4	0.5	-0.9	-3	-1	1	0.8	0.3	0.249	-0.2 to 0.7		
	ゾルピデム 酒石酸塩	19	1.6	0.4	-1.2	-2	-1	1	0.9					
日中の眠気	本品	86	1.8	0.9	-0.8	-3	-1	0	0.7	-0.2	0.22	-0.6 to 0.1		
	ゾルピデム 酒石酸塩	19	1.4	0.8	-0.6	-2	-1	1	0.7					

1) Welchのt検定

mITT における治療開始 8 週時（治療終了時）から治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS の項目ごとの変化量を表 14 に示す。「寝つき（布団に入ってから眠るまでに要する時間）」、「夜間、睡眠途中に目が覚める」、「総睡眠時間」、「全体的な睡眠の質」、「日中の気分」及び「日中の活動について（身体的及び精神的）」の項目において、本品群はゾルピデム酒石酸塩群による治療と比較して、治療終了後の治療効果の持続性が有意に向上した。「希望する起床時間より早く目覚め、それ以上眠れない」及び「日中の眠気」の項目において、本品群はゾルピデム酒石酸塩群による治療と比較して、治療終了後の改善傾向を示した。

表 14 治療開始 8 週時（治療終了時）から治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS の項目ごとの変化量（評価③）

解析対象：mITT 補完方法：なし												
	群	例数	8週時		10週時		8週時からの変化量			ゾルピデム酒石酸塩群との差		
			平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p値 ¹⁾	95%信頼区間
寝付き	本品	86	0.9	0.9	0.0	-1	0	1	0.4	-0.5	0.009	-0.8 to -0.1
	ゾルピデム酒石酸塩	19	0.4	0.9	0.5	-1	0	2	0.7			
夜間、睡眠途中で目が覚める	本品	86	0.7	0.5	-0.2	-1	0	1	0.4	-0.5	0.000	-0.7 to -0.2
	ゾルピデム酒石酸塩	19	0.3	0.6	0.3	0	0	1	0.5			
希望する起床時間より早く目覚め、それ以上眠れない	本品	86	0.7	0.7	0.0	-2	0	1	0.6	-0.2	0.298	-0.4 to 0.1
	ゾルピデム酒石酸塩	19	0.6	0.7	0.1	-1	0	1	0.6			
総睡眠時間	本品	86	1.0	0.9	-0.1	-2	0	1	0.5	-0.4	0.044	-0.7 to -0.0
	ゾルピデム酒石酸塩	19	0.5	0.8	0.3	-1	0	2	0.7			
全体的な睡眠の質	本品	86	1.0	0.8	-0.2	-1	0	1	0.5	-0.5	0.016	-0.9 to -0.1
	ゾルピデム酒石酸塩	19	0.5	0.9	0.4	-1	0	2	0.8			
日中の気分	本品	86	0.8	0.7	-0.1	-2	0	1	0.5	-0.3	0.048	-0.5 to -0.0
	ゾルピデム酒石酸塩	19	0.3	0.4	0.2	-1	0	1	0.5			
日中の活動について（身体的及び精神的）	本品	86	0.7	0.5	-0.2	-2	0	1	0.6	-0.4	0.009	-0.8 to -0.1
	ゾルピデム酒石酸塩	19	0.2	0.4	0.2	-1	0	2	0.6			
日中の眠気	本品	86	0.9	0.9	0.0	-1	0	1	0.5	-0.2	0.226	-0.4 to 0.1
	ゾルピデム酒石酸塩	19	0.6	0.8	0.2	0	0	2	0.5			

1) Welchのt検定

mITT における治療開始 8 週時（治療終了時）の AIS6 点未満の患者の割合を表 15 に示す。治療開始 8 週時（治療終了時）の AIS6 点未満の患者の割合（平均値）は、本品群で 37.9%、ゾルピデム酒石酸塩群で 73.7%であった。本品群とゾルピデム酒石酸塩群の AIS6 点未満の患者の割合の平均値の差は-35.8%（p=0.004）であり、治療期間中の不眠症状の改善効果は本品群に対してゾルピデム酒石酸塩群が有意に高かった。

表 15 治療開始 8 週時（治療終了時）の AIS6 点未満の患者の割合（評価①）

解析対象：mITT						
補充方法：なし						
群	例数	AIS6点未満の患者		ゾルピデム酒石酸塩群との差		
		例数	割合 (%)	差 (%)	p値 ¹⁾	95%信頼区間
本品	87	33	37.9	-35.8	0.004	-58.0% to -13.5%
ゾルピデム 酒石酸塩	19	14	73.7			
1) 母比率の差の検定						

mITT における治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS6 点未満の患者の割合を表 16 に示す。治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS6 点未満の患者の割合（平均値）は、本品群で 48.8%、ゾルピデム酒石酸塩群で 57.9%であった。本品群とゾルピデム酒石酸塩群の AIS6 点未満の患者の割合の平均値の差は-9.1% (p=0.475) であり、本品群はゾルピデム酒石酸塩群による治療と比較して不眠症状の改善効果は同程度であった。

表 16 治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS6 点未満の患者の割合（評価②）

解析対象：mITT						
補充方法：なし						
群	例数	AIS6点未満の患者		ゾルピデム酒石酸塩群との差		
		例数	割合 (%)	差 (%)	p値 ¹⁾	95%信頼区間
本品	86	42	48.8	-9.1	0.475	-33.6% to 15.5%
ゾルピデム 酒石酸塩	19	11	57.9			
1) 母比率の差の検定						

mITT における治療開始 8 週時（治療終了時）から治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS6 点未満の患者の割合を表 17 に示す。治療開始 8 週時（治療終了時）から治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS6 点未満の患者の割合（平均値）は、本品群で 37.9%から 48.8%に 10.9%増加したのに対して、ゾルピデム酒石酸塩群で 73.7%から 57.9%に 15.8%減少した。すなわち、本品群では治療後においても不眠症状の改善を示したが、ゾルピデム酒石酸塩群では治療後に増悪を認めており、すなわち睡眠薬離脱時の反跳性不眠を示した。本品群はゾルピデム酒石酸塩群による治療と比較して、治療終了後の治療効果の持続性と寛解率が向上した。

表 17 治療開始 8 週時（治療終了時）から治療開始 10 週時（治療終了 2 週間後）の AIS6 点未満の患者の割合（評価③）

解析対象：mITT						
補完方法：なし						
		8週時			10週時	
群	例数	例数	割合 (%)	例数	例数	割合 (%)
本品	87	33	37.9%	86	42	48.8%
ゾルピデム 酒石酸塩	19	14	73.7%	19	11	57.9%

mITT におけるベースラインからの治療開始 8 週時（治療終了時）の医師による評価である CGI-I の変化量を表 18 に示す。ベースラインからの治療開始 8 週時（治療終了時）の CGI-I の変化量（平均値±標準偏差）は、本品群で 1.3±0.8、ゾルピデム酒石酸塩群で 2.1±0.8、群間の差は-0.8 (p=0.001) であり、治療期間中の不眠症状の改善効果は本品群に対してゾルピデム酒石酸塩群が有意に高かった。

表 18 ベースラインから治療開始 8 週時（治療終了時）の CGI-I 変化量（評価①）

解析対象：mITT												
補完方法：なし												
		開始時	8週時	開始時からの変化量					ゾルピデム酒石酸塩群との差			
群	例数	平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p値 ¹⁾	95%信頼区間	
本品	87	4	5.3	1.3	0	1	3	0.8	-0.8	0.001	-1.2 to -0.4	
ゾルピデム 酒石酸塩	19	4	6.1	2.1	0	2	3	0.8				
1) Welchのt検定												

mITT における治療開始 10 週時（治療終了 2 週間後）の医師による評価である薬剤治療の要否を表 19 に示す。評価時点における治療効果の持続性や寛解状態か否かを踏まえ、薬剤治療が必要と判断された患者の割合は、本品群で 6 例（7.0%）、ゾルピデム酒石酸塩群で 5 例（26.3%）であった。本品群とゾルピデム酒石酸塩群の治療終了 2 週間後に薬剤治療が必要と判断された患者の割合の差は-19.3% (p=0.013) であり、本品群はゾルピデム酒石酸塩群による治療と比較して、治療終了後の治療効果の持続性と寛解率の向上が医師の評価としても有意に向上した。

表 19 治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の薬剤治療の要否（評価②）

解析対象：mITT 補充方法：なし									
群	例数	不要		必要		ゾルピデム酒石酸塩群との差			
		例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	差	p値 ¹⁾	95%信頼区間	
本品	86	80	93.0	6	7.0	-19.3	0.013	-39.9% to 1.2%	
ゾルピデム 酒石酸塩	19	14	73.7	5	26.3				
1) 母比率の差の検定									

mITT におけるベースラインからの入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数の変化量は、睡眠表の結果を表 20 に、アクチグラフの結果を表 21 に示す。睡眠表及びアクチグラフのいずれにおいても、本品群はゾルピデム酒石酸塩群による治療と比較して治療終了後の不眠症状の改善効果に有意な差はなかった。

表 20 ベースラインからの入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数の変化量（睡眠表）

解析対象：mITT 補充方法：なし											
群	例数	開始時	終了時	開始時からの変化量					ゾルピデム酒石酸塩群との差		
		平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p値 ¹⁾	95%信頼区間
入眠潜時 (分)											
本品	86	94.6	56.2	-38.4	-154.3	-34.3	64.3	36.3	-10.1	0.081	-21.6 to 1.3
ゾルピデム 酒石酸塩	19	78.4	50.1	-28.3	-64.3	-30	8.6	18.2			
睡眠効率 (%)											
本品	86	69.7	80.2	10.4	-35.3	11.5	34.6	9.8	0.4	0.821	-3.0 to 3.8
ゾルピデム 酒石酸塩	19	72.6	82.6	10.1	-1.9	10.3	25.2	5.8			
中途覚醒の回数 (回)											
本品	86	1.3	1.0	-0.3	-2.0	-0.3	2.7	0.7	0.2	0.416	-0.3 to 0.7
ゾルピデム 酒石酸塩	19	1.7	1.2	-0.5	-2.3	-0.6	2	0.9			
1) Welchのt検定											

表 21 ベースラインからの入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数の変化量
(アクチグラフ)

解析対象：mITT 補充方法：なし											
群	例数	開始時	終了時	開始時からの変化量					ゾルピデム酒石酸塩群との差		
		平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p値 ¹⁾	95%信頼区間
入眠潜時 (分)											
本品	73	92.9	65.0	-27.9	-98.7	-27.0	34.1	30.1	-12.3	0.057	-24.9 to 0.4
ゾルピデム酒石酸塩	16	70.0	54.4	-15.6	-46.7	-10.9	24.6	20.4			
睡眠効率 (%)											
本品	73	69.3	75.9	6.6	-14.5	6.7	23.1	8.0	2.0	0.128	0.6 to 4.6
ゾルピデム酒石酸塩	16	75.1	79.7	4.6	-5.6	4.7	10.8	3.6			
中途覚醒の回数 (回)											
本品	73	23.6	23.6	0.0	-15.1	-0.1	12.0	6.5	2.7	0.122	-0.8 to 6.3
ゾルピデム酒石酸塩	16	25.7	23.0	-2.7	-14.2	-2.9	13.0	6.1			
1) Welchのt検定											

7) 安全性

本品は、SYK02 治験において副作用及び不具合が 0 件であり、特段問題となる安全性上の懸念は認められていない。

一方、S02 研究においては、有害事象の発現率は 10.5% (2/19 例) であったが、使用薬剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。また、中止に至った有害事象、死亡、重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現はなく、発現した有害事象はいずれも軽度であった。

なお、ゾルピデム酒石酸塩^vは平成 12 年 12 月に販売が開始されている。本剤の国内第 III 相二重盲検群間比較試験 (Nitrazepam 対照) における本剤の副作用発現率は 16.5% (13 例/79 例)、国内第 III 相二重盲検群間比較試験 (Triazolam 対照) における本剤の副作用発現率は 9.7% (7 例/72 例) であり、国内第 III 相二重盲検群間比較試験 (同等性検証試験) (Zopiclone 対照) における本剤の副作用発現率は 31.3% (66 例/211 例) であった。また、デエビゴ錠^{vi} (レンボレキサント) は、令和 2 年 7 月に販売開始された新規作用機序の睡眠薬である。本剤の第 III 相臨床試験 (国際共同 303 試験) における本剤の副作用発現率は 28.2% (249 例/884 例) であった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に審査を行った。

(1) 提出された比較試験について

v マイスリー錠 5mg (承認番号：21200AMZ00560)、マイスリー錠 10mg (承認番号：21200AMZ00561)
vi デエビゴ錠 2.5mg (承認番号：30200AMX00017000)、デエビゴ錠 5mg (承認番号：30200AMX00018000)、デエビゴ錠 10mg (承認番号：30200AMX00019000)

- (2) 本品の有効性について
- (3) 臨床的位置づけについて

(1) 提出された比較試験について

1) 提出された試験の比較可能性

本申請においては、本品の不眠障害治療支援としての有効性及び安全性を評価する資料として、別に実施された二つの試験（SYK02 治験及び S02 研究）の結果を比較・解析した結果が提出された。申請者は、前向きに比較対照試験を実施せずとも妥当な評価ができると考えた理由について、以下のとおり説明した。

本比較解析における検証比較の目的は、ゾルピデム酒石酸塩では治療終了後に反跳性不眠が認められることに対して、本品では治療終了後も治療効果が持続し、寛解率が向上するかを確認することである。SYK02 治験及び S02 研究の「実施計画」、「実施体制／実施状況」及び「結果」に関して、両試験のデータ品質を確保した上で、本質的に同一の対象患者集団に対して、本品及びゾルピデム酒石酸塩の有効性及び安全性を評価したと判断可能なためである。以下に「実施計画」、「実施体制／実施状況」及び「結果」の観点から両試験の比較可能性について述べる。

① 実施計画

i) 対象患者

S02 研究は睡眠薬を用いた研究であり、本品の使用可否に係る選択基準は不要であることから、S02 研究では SYK02 治験の選択基準 6 及び 7（表 2 参照）を削除している。また、本邦の実臨床において、長時間作用型の睡眠薬の治療経験がある患者はゾルピデム酒石酸塩等の短時間作用型の薬剤の投与対象の患者とは異なり、より不眠障害治療の後期フェーズの患者であることを踏まえると、SYK02 治験での除外基準 2 を S02 研究で設定せずとも、この基準に該当する患者は除外されると考えられるため、S02 研究では除外基準 2 は不要と判断した。さらに、S02 研究は治療介入の内容が薬物治療であり、SYK02 治験で有効性に直接影響すると考えられた睡眠衛生指導、認知行動療法及び本品の実施又は使用を考慮する必要はないことから、S02 研究では SYK02 治験の除外基準 16、17 及び 18 を削除している。

実際に登録された患者の背景は表 7 のとおりであり、人口統計学的変数及びベースラインの特性に大きな差は認められなかった。以上を踏まえると、SYK02 治験及び S02 研究の選択・除外基準から、本質的に同一の患者集団が組み入れられたとみなすことが可能である。

ii) 評価方法

S02 研究では、SYK02 治験の安全性情報の評価項目である不具合を削除して有害事象のみを収集している。

iii) 実施施設及び施設数

S02 研究を実施した 4 施設は、すべて SYK02 治験の実施施設であることから、それぞれの試験の実施計画書への理解、有効性及び安全性の評価・判断基準に違いはない。

iv) 症例数

SYK02 治験は本品とシヤム群との比較による有効性の検証を意図し、SYK02 治験で得られた本品の有効性を解釈するための論拠を構築することを目的として、S02 研究の症例数設計を行った。SYK02 治験と S02 研究の症例数設計をそれぞれ独立して行ったため、症例数に差異が生じた結果となっている。

症例数に差異があったとしても統計学的仮説検定は一般的に有効であり、解析において採用した対応のない平均値の差の検定 (Welch の t 検定) では、各群の症例数の大小の影響 (偏り) も考慮して評価される。Welch の t 検定では、いずれかの群の症例数が多いほど、検定統計量 t が大きくなり p 値が小さくなるため、統計学的に有意な差であることが検出しやすくなり、いずれかの群の症例数が少ないほど検定統計量 t が小さくなり p 値が大きくなるため、統計学的に差を検出しにくくなる。

解析に用いた本品群 (87 例) とゾルピデム酒石酸塩群 (19 例) では、症例数に偏りがあるが、各群の症例数の大小の影響 (偏り) も考慮して Welch の t 検定にて解析を実施されるため、症例数の差異が本品に有利な解析を導くことにはならない。

② 実施体制／実施状況

i) 実施体制

SYK02 治験は、初回承認申請時に書面適合性調査が実施され、製造販売承認審査を行うことについて支障ないと判断されている。

S02 研究は、

[REDACTED]

以上を踏まえると、実施体制の観点では、SYK02 治験及び S02 研究の試験成績に関する比較を行うことは妥当と判断した。

ii) 実施状況

SYK02 治験は全 9 施設で実施することが令和 ■ 年 ■ 月の治験審査委員会にて承認され、同年 ■ 月に開鍵し、解析データセットを入手した。また、S02 研究は全 4 施設で実施する

ことが令和■年■月の■■■にて承認され、令和■年■月に解析データセットを入手した。すなわち、SYK02 治験の試験結果を確認可能となる前に、S02 研究の実施施設はすでに選定され研究が開始されており、S02 研究の実施施設を SYK02 治験の結果を基に恣意的に選択することは不可能であった。

また、選定された実施施設が、本品の有効性解釈に有利に働くことがないかを得られた試験結果に基づき確認するため、mITTにおけるベースラインからの治療開始8週時（治療終了時）、治療開始10週時（治療終了2週後）及び治療開始8週時（治療終了時）からの治療開始10週時（治療終了2週後）の試験結果を確認した。SYK02 治験の実施施設全9施設とSYK02 治験のうちS02 研究の実施施設にあたる4施設におけるAIS変化量の比較を表22に示す。SYK02 治験のうちS02 研究実施施設の4施設におけるAIS変化量は、いずれの評価時期においても、SYK02 治験の全9施設におけるAIS変化量と同程度であり、S02 研究実施施設の4施設の結果はSYK02 治験全体の結果と解釈しても問題ないと判断した。

以上を踏まえると、両試験の実施状況の観点からも、SYK02 治験及びS02 研究の試験成績に関する比較を行うことは妥当と判断した。

表 22 SYK02 治験と SYK02 治験のうち S02 研究実施施設の AIS 変化量の比較

		ベースラインから 治療開始8週時（治療終了時）				ベースラインから 治療開始10週時（治療終了2週後）				治療開始8週時から 治療開始10週時			
		群	例数	開始時 平均値	8週時 平均値	開始時から の変化量	例数	開始時 平均値	10週時 平均値	開始時から の変化量	例数	8週時 平均値	10週時 平均値
SYK02治験	本品	87	13.4	6.7	-6.7	86	13.4	5.9	-7.5	86	6.7	5.9	-0.8
SYK02治験のうち S02研究実施施設 の4施設を抽出	本品	42	13.1	6.7	-6.4	41	13.1	6.0	-7.2	41	6.7	6.0	-0.8

③ 結果

症例構成の内訳（表 4）について、SYK02 治験は組み入れられた患者のうちフォローアップ期間中に本品群で1例のみ中止^{vii}となった。S02 研究は組み入れられた患者は全員、フォローアップ期間を完遂している。

逸脱の内訳（表 5）について、本品群の治験実施計画書から逸脱した被験者は、組み入れた被験者 87 例中 27 例で、逸脱件数は 30 件であった。「その他の治験実施計画書からの逸脱」を除き最も多い逸脱理由は、観察検査項目の未実施及び実施時期の逸脱で 13 件であった。一方で、ゾルピデム酒石酸塩群の研究実施計画書から逸脱した被験者は、組み入れた被験者 19 例中 1 例で、逸脱件数は使用方法使用期間違反の 1 件であった。

治療の遵守状況（表 8）について、本品群の実施率は 89.3%であり、ゾルピデム酒石酸塩

vii 中止理由は「中止の申し出」

群の服薬率は98.5%であった。本邦治療ガイドラインにおいて「日本人は睡眠薬に関する不安・心配を数多く抱えており服用患者のアドヒアランスは低い」とされており、実臨床における睡眠薬の服薬コンプライアンスが低いことが知られている。一方で、S02 研究における服薬率は高く、S02 研究の成績は、一般的に実臨床で想定される治療成績よりも高い成績であると考えられる。

また、夜間頻尿に対する治療介入に加えて、ゾルピデム酒石酸塩 5~10 mg を2週間服用した研究では治療2週間後のベースラインからの AIS 変化量は -6.1 (ベースライン 12.9、治療2週間後 6.8) であったとの報告⁶や、デエビゴ錠の審査報告書から海外第 III 相試験において、ゾルピデム酒石酸塩徐放製剤 (国内未承認薬) 6.25 mg を30日間服用した際、治療前後の睡眠表から評価した入眠潜時のベースラインからの変化量は -16.9 (ベースライン 60.54、治療後 43.64) であったとの報告⁷がある。S02 研究では、表 23 のとおり治療4週間後の AIS 変化量は -8.5、治療8週間後の AIS 変化量は -9.9 (ベースライン 13.4、治療4週間後 4.9、治療8週間後 3.5) であり、表 20 のとおり治療前後の睡眠表から評価した入眠潜時の変化量は -28.3 (ベースライン 78.4、治療後 50.1) であり、S02 研究で得られた研究結果は、各種報告に劣らない治療成績であった。

表 23 AIS の推移

解析対象：mITT 補完方法：なし							
時点	群	例数	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差
開始時	本品	87	13.4	9	13	21	2.8
	ゾルピデム酒石酸塩	19	13.4	10	13	21	2.8
1週時	本品	87	9.9	1	10	21	3.8
	ゾルピデム酒石酸塩	—	—	—	—	—	—
2週時	本品	87	9.6	0	9	21	3.8
	ゾルピデム酒石酸塩	—	—	—	—	—	—
3週時	本品	87	9.0	0	8	22	4.4
	ゾルピデム酒石酸塩	—	—	—	—	—	—
4週時	本品	87	8.4	0	8	23	4.2
	ゾルピデム酒石酸塩	19	4.9	0	4	14	3.9
5週時	本品	87	7.8	0	8	22	4.2
	ゾルピデム酒石酸塩	—	—	—	—	—	—
6週時	本品	87	7.6	0	8	22	4.5
	ゾルピデム酒石酸塩	—	—	—	—	—	—
7週時	本品	87	7.0	0	8	20	4.2
	ゾルピデム酒石酸塩	—	—	—	—	—	—
8週時	本品	87	6.7	0	7	22	4.5
	ゾルピデム酒石酸塩	19	3.5	0	3	10	3.1
10週時	本品	86	5.9	0	6	22	4.0
	ゾルピデム酒石酸塩	19	5.5	1	5	13	3.5

以上を踏まえると、S02 研究はゾルピデム酒石酸塩群のみの単群での研究であったが、S02 研究での実施率・服薬率の状況や得られた結果から、S02 研究と SYK02 治験の試験成績の比較時に、本品に有利な状況は確認できないと判断した。

なお、上述の表 7 に示す患者背景のとおり、人口統計学的変数及びベースラインの特性に群間での大きな違いは認められなかったが、S02 研究でのみ 65 歳以上の高齢者が登録されていない等、一部群間に差異が確認された。そのため、年齢、性別及びベースラインを共変量として、傾向スコアによる逆確率重み付け法 (IPTW) にて調整を行い、比較検証結果の頑健性を確認した。SYK02 治験及び S02 研究の比較検証結果の調整後の比較結果は、表 24 のとおりであり、調整により結果解釈に変化はなかったことから、SYK02 治験及び S02 研究の患者背景の差異は比較検証の結果に影響を及ぼさなかったと考える。

表 24 SYK02 治験及び S02 研究の比較検証結果の IPTW 法による調整後の比較

		IPTW法による調整			
		本品群のゾルピデム酒石酸塩群との差			
		係数(連続値) / オッズ比(2値)	p値 ¹⁾	95%信頼区間 ²⁾	
連続値の アウトカム	AIS変化量	ベースラインから 治療開始8週時 (治療終了時)	3.2	0.000	1.7 to 4.8
		ベースラインから 治療開始10週時 (治療終了2週後)	0.4	0.646	-1.3 to 2.1
		治療開始8週時 (治療終了時) から 治療開始10週時 (治療終了2週後)	-2.8	0.000	-4.4 to -1.3
	臨床全般改善度 (CGI-I)の変化量	ベースラインから 治療開始8週時 (治療終了時)	-0.8	0.000	-1.1 to -0.4
2値のアウトカム	AIS6点未満の 患者の割合	治療開始8週時 (治療終了時)	-1.5	0.002	-2.5 to -0.6
		治療開始10週時 (治療終了2週後)	-0.4	0.382	-1.3 to 0.5
	薬剤治療の要否	治療開始10週時 (治療終了2週後)	-1.5	0.022	-2.8 to -0.2

1) 連続値の場合重回帰の係数のp値、2値の場合ロジスティック回帰の係数のp値
2) ロバスト分散を用いた信頼区間

2) 比較解析の評価上の限界について

総合機構は、S02 研究を外部対照として本品の有効性及び安全性を評価することに関し、当該方法の適切性及び評価上の限界について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

総合機構から令和 7 年 3 月 24 日に発出された「『外部対照試験に関する留意事項』について (Early Consideration)」を踏まえて、試験計画に関する留意点として、対象集団、治療、データの収集時期、Index date と観察期間、評価項目、中間事象及び参加者数/患者数 (サン

ルサイズ)を、統計解析に関する留意点として、統計解析計画の事前明記、外部対照試験で使用する統計解析手法、データや比較の限界への対応について、本比較解析の適切性及び限界を説明する。

① 試験計画に関する留意点

i) 対象集団

SYK02 治験 (本品) 及び S02 研究 (ゾルピデム酒石酸塩) の対象患者は、実施計画、実施体制/実施状況、実際の結果より、本質的に同一の対象患者集団に対して、本品及びゾルピデム酒石酸塩の有効性及び安全性を評価したと判断可能である。

特に、治療効果の推定に影響を与える可能性のある交絡因子として、SYK02 治験の割付因子である AIS 及び実施施設が考えられるが、人口統計学的変数及びベースラインの特性にて AIS は本品群とゾルピデム酒石酸塩群で群間の偏りは認められず、実施施設は SYK02 治験で実施した全 9 施設のうち 4 施設で S02 研究を実施しているため一致している。加えて、既往歴・合併症、前治療薬、併用薬剤・併用療法を治療効果の推定に影響を与える可能性のある交絡因子として精査した。いずれの治験・研究においても除外基準として精神疾患を合併している方、睡眠時無呼吸症候群等の不眠障害以外の睡眠障害を合併している方等を設定することで交絡因子の影響を考慮した実施計画を策定しており、人口統計学的変数及びベースラインの特性にて結果として群間の偏りは認められなかった。

なお、SYK02 治験を実施した全 9 施設のデータと S02 研究データの比較検証及び S02 研究を実施した 4 施設の SYK02 治験の施設データと S02 研究データの比較検証において、解析上、交絡因子の調整は行なっていない。S02 研究でのみ、65 歳以上の高齢者が登録されていない等、一部差異があるため、年齢、性別及びベースラインを共変量として、傾向スコアによる逆確率重み付け法 (IPTW) にて調整を行い、本比較解析結果の頑健性を確認している。

以上より、治療効果の推定に影響を与える可能性のある交絡因子を精査して、治験・研究の実実施計画を策定し、治験・研究を実施している。結果として、人口統計学的変数及びベースラインの特性に偏りは認められなかった。一方で、治療効果の指定に影響を与える可能性のある未観測の交絡因子が存在する場合、二重盲検比較試験 (以下「RCT」という。) ではないため当該の未観測交絡因子を調整することはできず、外部対照試験を活用して比較検証評価をすることの限界と考える。

ii) 症例数

S02 研究ではゾルピデム酒石酸塩にて治療を行うが、用法・用量は実臨床に基づき 1 日 1 回就寝前に 5mg、治療期間は SYK02 治験と同一の 8 週間、治療の遵守状況は 98.5% (SYK02 治験の本品群は 89.3%)、併用禁止薬及び併用禁止療法は SYK02 治験と同一の設定にて本品群と同様に使用はなかった。加えて、SYK02 治験と S02 研究はいずれも日常診療ではなく

治験・研究として実施されており、実施計画や実施体制は一致していることから、実施環境の違いによる患者が受ける医療ケア等の本質的な違いはない。

以上より、群間の潜在的な不均衡を考慮して、治験・研究の実施計画を策定し、治験・研究を実施している。結果として、群間の潜在的な不均衡が結果の解釈に影響する可能性は治験・研究実施計画の範囲において許容可能と考える。一方で、RCTではないため、未観測の群間の潜在的な不均衡が結果の解釈に影響する可能性が存在する場合、当該可能性を考慮することはできず、外部対照試験を活用して比較検証評価をすることの限界と考える。

iii) データの収集期間

SYK02 治験は全 9 施設で実施することが 令和 ■ 年 ■ 月の IRB にて承認され、同年 ■ 月に二重盲検のため開鍵し、解析データセットを入手した。S02 研究は全 4 施設で実施することが令和 ■ 年 ■ 月の ■■■ にて承認され、翌年 ■ 月に解析データセットを入手した。

以上より、S02 研究は SYK02 治験の開鍵前に開始しており、同時期に終了しているため、データの収集時期に関する比較可能性に影響はない。

iv) Index date と観察期間

SYK02 治験及び S02 研究の Index date は実施計画で登録日 (=治療開始日) と定義されており、実施計画からの逸脱はなかった。加えて観察期間は、実施計画でスクリーニング期間 (1 週間) 治療介入期間 (8 週間)、追跡調査期間 (2 週間) と設定されており、SYK02 治験及び S02 研究で同一である。

v) 評価項目

SYK02 治験及び S02 研究は治療開始前のスクリーニング期間 (1 週間) に睡眠衛生指導を実施しており、選択基準にて「睡眠衛生指導での治療効果が不十分と判断される患者 (同意取得時に対する治験登録時の AIS の差が 5 点未満)」を設定している。すなわち、日常診療ではなく治験あるいは研究に参加することで生じる可能性のある心理的影響や、治療を開始することで治療開始初期に生じる可能性のある心理的影響については、低減されている。また、デエビゴ錠の審査報告書より、プラセボ対照の RCT で実施された国際共同第 III 相試験 (治療開始から 6 か月間は二重盲検下、その後 6 か月間は非盲検下で服薬) 及び海外第 III 相試験 (30 日間二重盲検下で服薬) と、SYK02 治験及び S02 研究の睡眠日誌等の主観的な入眠潜時のベースラインからの変化量は、表 25 のとおりである。デエビゴ錠の 2 つの第 III 相試験 (二重盲検下) では、プラセボ錠の入眠潜時のベースラインからの変化量は -8.3~-17.6、デエビゴ錠 5 mg は -17.8~-27.3、10 mg は -20.2~-26.4、ゾルピデム酒石酸塩 6.25 mg は -16.9 となっている。SYK02 治験における本品の入眠潜時のベースラインからの変化量は -38.4 であり、プラセボ効果等の心理的影響を否定することは困難だが、デエビゴ錠の 2 つの第 III 相試験におけるいずれの服薬群に対しても本品が上回る結果を示してお

り、総合的に本品の有効性は示されていると考える。加えて、デエビゴ錠の国際共同第 III 相試験から盲検下におけるデエビゴ錠 5 mg、10 mg の治療 3 か月時、6 か月時の入眠潜時のベースラインからの変化量は、その後の非盲検下において 6 か月間長期投与しても変わらず維持されている。すなわち、盲検下で確認された効果はその後の非盲検下においても大きく変わらないと考えることができ、プラセボ効果等の心理的影響は小さいと考えられるため、当該比較検証評価を行うことは可能であると考ええる。

表 25 睡眠日誌等の主観的な入眠潜時のベースラインからの変化量 (分)

	SYK02 治験	S02 研究	国際共同第III 相試験			海外第III 相試験 (※3)			
	本品	ゾルピデム酒石酸塩 5 mg	プラセボ (※1)	デエビゴ錠 5 mg (※2)	デエビゴ錠 10 mg (※2)	プラセボ	デエビゴ錠 5 mg	デエビゴ錠 10 mg	ゾルピデム酒石酸塩 ER6.25mg
治療1 か月時	—	—	—	-17.8	-20.2	-8.3	-27.0	-24.4	-16.9
治療2 か月時	-38.4	-28.3	—	—	—	—	—	—	—
治療3 か月時	—	—	—	-23.3	-24.3	—	—	—	—
治療6 か月時	—	—	-17.6	-27.3	-26.4	—	—	—	—
治療 12 か月時	—	—	—	-29.2	-29.6	—	—	—	—

- デエビゴ錠の審査報告書の表38 (※1)、表40 (※2)、表43 (※3) より試算

vi) 中間事象

評価項目の測定値の解釈や有無に影響を及ぼす中間事象と考えられる治療の中止は、SYK02 治験及び S02 研究で 1 例も発生しなかった。なお、SYK02 治験では治療終了後のフォローアップ期間にて 1 例 (1/87=1.1%) のみ中止が発生している。加えて、併用禁止薬及び併用禁止療法の使用は、SYK02 治験及び S02 研究で 1 件も発生しなかった。以上より、評価項目の測定値の解釈や有無に影響を及ぼす中間事象の影響は非常に軽微であり、当該比較検証評価を行うことは可能であると考ええる。

vii) 参加者数/患者数 (サンプルサイズ)

S02 研究を実施する際のサンプルサイズは、本品の有効性を説明する論拠 (物差し) となるように事前に検討し、適切に設定している。一般論として、サンプルサイズが小さいことで、統計学的な検出力が低い、すなわち有意差があるかを示すほど十分なサンプルサイズがない状態になるリスクは存在するが、結果として、得られた結果の信頼性に影響があるものではない。群間差は有意な差であるが 5%の確率で過誤があり得るという α エラー (第一種過誤) の設定は変わらないものの、当該比較検証評価においては通常事前に設定される 80~90%での検出力を想定したサンプルサイズより低い状態になっている可能性があるため、効果があるにも関わらずあると示し難い状態 (見逃しが起こりやすい状態) である β エラー (第二種

過誤)の発生確率が高いという意味における信頼性への影響は否定できない。一方で、当該比較検証評価にてゾルピデム酒石酸塩に対する本品の有効性が有意であることが検出できおり、結果としては信頼性に影響はなかったと考える。

なお、サンプルサイズが小さいと評価項目(AIS変化量の平均値等)のばらつきが大きくなりやすく、本比較解析において偶然有意差が出た可能性が懸念されるが、統計解析方法は検定手法ごとに想定される仮定のもと当該ばらつきを考慮している。加えて、「② 統計解析に関する留意点」にて後述するとおり、感度分析の観点で複数の統計解析方法の結果を95%信頼区間とともに提示することで統計解析方法の選択に依存せず、解析結果の頑健性を示している。すなわち、サンプルサイズが小さいことによる本比較解析において偶然有意差が出た可能性を考慮しても、本比較解析の評価は可能であると考え。ただし、いずれの統計解析方法を選択したとしてもS02研究で得られた19例のデータを基に解析をしているため、19例のデータの偶然性は95%信頼区間での説明が限界と考える。

② 統計解析に関する留意点

i) 統計解析計画の事前明記

S02研究の解析計画書は令和■年■月■日に作成されており、S02研究開始前に固定されている。一方で、当該申請に使用しているSYK02治験とS02研究の本比較解析の解析計画書は令和■年■月■日に作成されているが、統計解析方法の選択の依存性を避けるため、感度分析として複数の統計解析方法の結果を95%信頼区間とともに提示することで以下のとおり、解析結果の頑健性を示した。

- 共変量により調整しない場合の対応として、複数の統計解析方法の結果を表26のとおり示す。いずれの統計解析方法を選択しても、結論は変わらなかった。
- 共変量により調整する場合の対応として、IPTW法での結果を提示し、結論は変わらないことを示した。

表 26 共変量により調整しない場合の感度分析（複数の統計解析方法の結果）

検定手法	概要	正規性	等分散性	属	算出する統計量	ベースラインから治療開始8週時 (治療終了時)のAIS変化量			ベースラインから治療開始10週時 (治療終了2週後)のAIS変化量			治療開始8週時(治療終了時)から 治療開始10週時(治療終了2週後)のAIS変化量		
						統計量	p値	95%信頼区間	統計量	p値	95%信頼区間	統計量	p値	95%信頼区間
ウェルチのt検定	平均値の差の検定（母集団の等分散性を仮定しないが、正規性を仮定する、パラメトリックな手法）	仮定する	仮定しない	t検定 (平均値の差)	平均値の差	3.2	0.001	1.5 to 5.0	0.4	0.734	-1.9 to 2.6	-2.9	0.004	-4.7 to -1.0
ウィルコクソンの順位和検定 (マン=ホイットニーのU検定)	中央値の差の検定（正規性は仮定しないが、等分散性を仮定するノンパラメトリックな手法）	仮定しない	仮定する	順位系	中央値の差	3.5	0.001	1.0 to 6.0	0.5	0.615	-2.0 to 3.0	-2.5	0.000	-4.0 to 0.0
ユエナーウェルチ 検定	標本の上下N%の外れ値をトリム（除外）してウェルチのt検定を行う ※今回算出にあたって上下10%をトリム	仮定する	仮定しない	t検定 (平均値の差)	トリム平均値の差	3.1	0.002	1.2 to 4.9	0.5	0.550	-1.2 to 2.2	-1.8	0.007	-3.1 to -0.6
ブートストラップt検定	ブートストラップ法によるウェルチのt検定 ※ブートストラップ法のサンプル数は10万	仮定しない	仮定しない	t検定 (平均値の差)	平均値の差	3.3	0.001	1.5 to 5.1	0.4	0.741	-1.8 to 2.6	-2.9	0.018	-5.0 to -0.7
プランナー=ムンツェル検定	対応のない2標本の母集団分布の同一性を検定（正規性も等分散性も仮定しないノンパラメトリックな手法）	仮定しない	仮定しない	順位系	$P(X<Y)+0.5*P(X=Y)$ ※対照群Yの値が大きい確率	0.3	0.000	0.2 to 0.4	0.5	0.606	0.3 to 0.6	0.7	0.001	0.6 to 0.9

ii) 外部対照試験で使用する統計手法

上述のとおり、SYK02 治験と S02 研究は本質的に同一の対象患者集団であり、評価項目、治療介入期間含む観察期間、併用薬及び併用療法等は同一となっている。加えて、治療効果の推定に影響を与える可能性のある交絡因子を精査して、治験・研究の実施計画を策定し、治験・研究を実施している。そのため、当該比較検証評価では調整する必要はないと考え、調整していない結果を提示するとともに、S02 研究でのみ 65 歳以上の高齢者が登録されていないなど一部 SYK02 治験と差異があるため、年齢、性別及びベースラインを共変量として、傾向スコアによる逆確率重み付け法 (IPTW) にて調整を行い、本比較解析の結果の頑健性を確認している。

iii) データや比較の限界への対応

S02 研究では、観察検査項目の未実施及び実施時期の逸脱は発生していない。加えて、SYK02 治験と S02 研究は実施計画にて同一の主要及び副次評価項目を設定しているため、解析に必要であるが収集していないデータはなく、解析に必要な全てのデータを収集している。なお、SYK02 治験では治療終了後のフォローアップ期間にて 1 例 (1/87=1.1%) のみ中止が発生しているが、本比較解析の結果の解釈を変えるものではないと考える。

総合機構は、以下のように考える。

本申請において提出された本比較解析は、本品とゾルピデム酒石酸塩を直接比較した並行群間比較試験ではなく、S02 研究による結果を外部対照として、SYK02 治験における本品群の成績を考察するものである。

申請者が実施した本比較解析結果と仮に前向きの並行群間比較試験を実施した場合とを比較すると、本比較解析の群間での選択除外基準は実質的に同一であり、S02 研究の実施設も、SYK02 治験と重複した施設で臨床研究が実施されている。また、S02 研究は SYK02 治験の結果を確認する前に計画し開始されており、S02 研究における結果を SYK02 治験の結果を踏まえて恣意的に調整することはできない状況で実施されている。これらの点から、外部対照を用いた際に生じ得る一部のバイアスについて配慮されていることは理解できる。ただし、本比較解析による評価には以下の限界がある。

- S02 研究は、本品の開発者が本品の評価を意図して実施しており、意識的／無意識的なバイアスが生じている可能性が否定できない。
- 本比較解析のための再解析実施計画書は、解析に用いた 2 つの試験結果が明らかになった後に作成されている。また、申請者が本品で有意に優ると述べている指標 (8 週時 (治療終了後) から治療開始 10 週後 (治療終了 2 週後) の AIS 変化量、薬剤治療の要否等) は、両試験の主要評価項目とは異なるものであり、事後に選択的に抽出されている可能性が否定できない。

- 両試験の症例数は、本品及びゾルピデム酒石酸塩の有効性等に関する主要な解析事項に対して検証をするために十分と判断できる設定になっていない。
- S02 研究において、ゾルピデム酒石酸塩は治療開始から 8 週後に投与を中止している。一方で、ゾルピデム酒石酸塩の添付文書において、連用中における投与量の急激な減少や中断は離脱症状を生じ得るため、投与中止においては徐々に減量する等の慎重な対応が求められており、実臨床において薬物治療を終了する場合は、漸減の後に頓服使用等を経て終始することが一般的である。したがって、S02 研究の結果は、実臨床及び本邦で承認された薬物療法の成績と取扱うことはできない可能性がある。

以上を踏まえると、提出された本比較解析の結果から、本品とゾルピデム酒石酸塩の優劣について議論することは困難である。ただし、本比較解析の結果は、本品と不眠症治療薬の特徴を整理する情報とみなせることから、後述する「(2) 本品の有効性について」にて、本品の有効性について述べる。

(2) 本品の有効性について

本邦における不眠障害に対する薬物療法においては、不眠症寛解後は可能な限り速やかに減薬又は休薬するべきとされており、一定期間薬物療法を実施した後にその効果を判定し、必要に応じて減薬又は休薬に向けた調整が行われている。一方で、不眠症が寛解する前に薬物療法を中止すると、不眠が再燃したり悪化したりすることがあり、この場合、薬物療法の再開が必要になる。

以上を踏まえると、総合機構は、処方してから最初に効果を判定するまでの有効性（以下「1 サイクルにおける有効性」という。）と、治療開始から治療終了までを想定した診療全体における有効性（以下「長期有効性」という。）に分けて検討する必要があると考える。

1) 1 サイクルにおける有効性について

本比較解析の結果では、ゾルピデム酒石酸塩と本品の 1 サイクルにおける有効性を比較している。本品の有効性について、申請者は以下のとおり説明した。

ベースラインから治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS 変化量（表 10）、AIS の項目ごとの変化量（表 13）、AIS6 点未満の割合（表 16）、入眠潜時・睡眠効率・中途覚醒回数の変化量（睡眠表・アクチグラフ）（表 20 及び表 21）において、統計学的な同等性や非劣性が示されたとは結論づけられない。ベースラインから治療開始 8 週時（治療終了時）において、治療期間中の不眠症状の改善効果は本品群に対してゾルピデム酒石酸塩群で統計学的に有意であることが示されたものの（表 12）、ベースラインから治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の結果として、AIS 変化量を含む全ての評価項目において統計学的に有意な

差は確認されず（表 13）、かつ本品群がより改善傾向を示す項目^{viii}やゾルピデム酒石酸塩群がより改善傾向を示す項目^{ix}があり、総合的に評価して同程度であったと考える。

また、治療開始 8 週時（治療終了時）から治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）の AIS 変化量（表 11）、AIS の「希望する起床時刻より早く目覚め、それ以上眠れない」「日中の眠気」以外の項目ごとの変化量（表 14）は、本品群でゾルピデム酒石酸塩群に対して有意な改善を示していた。加えて、AIS6 点未満の割合（表 17）は本品群で 37.9%から 48.8%に増加しているのに対して、ゾルピデム酒石酸塩群では 73.7%から 57.9%に減少している。医師による評価である、治療開始 8 週時（治療終了時）の CGI-I では、ゾルピデム酒石酸塩群で本品群に対して統計学的に有意に改善しているが（表 18）、治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）における医師による薬剤治療の要否では、本品群でゾルピデム酒石酸塩群に対して統計学的に有意に改善している（表 19）。

なお、実臨床において、治療終了後も治療効果が持続し、寛解が維持されていることを確認するためには、治療終了後の特定の時点における変化のみで治療効果の評価はしておらず、治療後の不眠障害の症状の推移とその結果を踏まえて、再治療の要否（回復）を総合的に評価していることから、本品の有効性も同様に評価することが適切と考える。比較解析結果より、本品を用いた一連の治療により回復を達成している場合、あるいは寛解にとどまった場合であったとしても、その状態が長期に亘って持続するのであれば十分に臨床的意義があると考えられる。また、薬物治療が長期化するほど反跳性不眠・離脱症状・耐性などの副作用の影響が強くなり、回復がより困難になるとされているため、初回治療サイクルにおいて、本品を用いた一連の治療が完了し不眠障害が回復することで、2 回目以降の治療サイクルで初回服用となる薬物療法を選択することも可能となり、薬物治療の長期化リスクの軽減が可能となる。

以上を踏まえると、本品の 1 サイクルにおける有効性として、臨床的に意義のある結果が確認されていると考える。

2) 長期有効性について

総合機構は、ゾルピデム酒石酸塩の治療効果との比較を行うにあたり、本品による治療を終了した後も症状が改善する理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本品は CBT-I を設計のコンセプトにしている。CBT-I はその治療原理から、治療終了後も効果が持続し、寛解率が向上することが特徴の治療法である、また、米国及び欧州の治療ガイドラインにおいて、CBT-I の有効性は治療終了後も長期的な効果があることが明記されており、世界的にコンセンサスが得られている⁸（表 27）。さらに、本品と同様の設計コンセ

viii AIS 変化量（寝付き、全体的な睡眠の質、日中の眠気）、入眠潜時（睡眠表・アクチグラフ）、睡眠効率（睡眠表・アクチグラフ）

ix AIS 変化量（合計、夜間・睡眠途中で目が覚める、希望する起床時間より早く目覚めそれ以上眠れない、日中の気分、日中の活動）、AIS6 点未満の割合、中途覚醒回数（睡眠表・アクチグラフ）

プトを持つ、不眠障害に対するプログラム医療機器である海外類似品 Somnio⁹、¹⁰や Somryst¹¹においても、治療終了後3か月、6か月及び1年の間、その効果が持続し、寛解率が向上することがメタアナリシス等により報告されている。

表 27 CBT の長期効果

ガイドライン又は事例	内容
米国ガイドライン	治療後に追加介入を必要とせずに、長期にわたって効果が持続する。
欧州ガイドライン	薬物療法に対する CBT の主な利点は、治療の持続性である。治療中止後に症状が頻繁に再発したり、リバウンドしたりする薬物療法とは対照的に CBT-I ではそのような影響は報告されていない。複数の研究・文献等が示唆するように、CBT-I の効果 (Table6~8) は時間の経過とともに安定する。(10年までの追跡調査が発表されている)
欧州ガイドラインの引用文献	6 週間の自己学習 CBT-I をベースにガイドあり群とガイドなし群の治療効果を比較し、治療後も長期にわたって効果が持続する。 ・評価時期：治療終了直後、治療終了後 1 年、治療終了後 10 年 ・評価項目：ISI、睡眠薬の使用、不眠障害と診断される患者数
欧州ガイドラインの引用文献	システマティックレビュー、メタアナリシス 5 週間 (2 試験)、6 週間 (8 試験)、9 週間 (2 試験) のデジタル CBT-I の効果をウェイトリングリスト群と比較し、デジタル CBT-I 群で不眠障害を有意に改善し、治療後も長期にわたって効果が持続する。 ・評価時期：治療終了直後、治療終了後 4 週~1 年 ・評価項目：ISI、睡眠効率、うつ病の重症度
その他研究① ¹²	メタアナリシス 中期的効果 (4~8 週間) の治療効果は、コントロールに対して有意に高く、長期的効果 (3~12 か月の追跡調査) は非常に明確で、不眠障害に対する CBT は時間が経っても臨床的利益をよく維持するのにに対し、コントロールは治療完了後にベースライン値に戻る。
その他研究② ¹³	メタアナリシス デジタル CBT-I はコントロールに対して不眠障害を有意に改善し、改善効果は 1 年間持続し、対面 CBT-I の長期効果と比べて劣らない。

また、SYK02 治験における本品群及びシヤム群の AIS 推移は図 4 のとおりであり、本品群のベースラインから治療開始 8 週時 (治療終了時) までの治療介入期間はシヤム群に対して不眠障害の改善の度合いが大きく、治療開始 8 週時 (治療終了時) から治療開始 10 週時 (治療終了 2 週後) においても改善効果が持続している。この AIS 推移は、海外類似品 Somnio に関する試験結果 (不眠症重症度質問票 (ISI^x) 推移 (図 5)) と同様の傾向であった。本品も Somnio も CBT-I をコンセプトとする不眠障害に対するプログラム医療機器であり、治療原理も同様であることから、本品において確認されている治療開始 10 週時 (治療終了 2 週後) の効果は、Somnio と同様、それ以降も持続すると考える。以上を踏まえると、SYK02 治験成績から本品の長期有効性が期待できると考える。

x AIS は 1 項目 0~3 点の全 8 項目 0~24 点で評価される指標で、ISI は 1 項目 0~4 点の全 7 項目 0~28 点で評価される指標である。2 つの指標は強い正の相関があることが知られている。

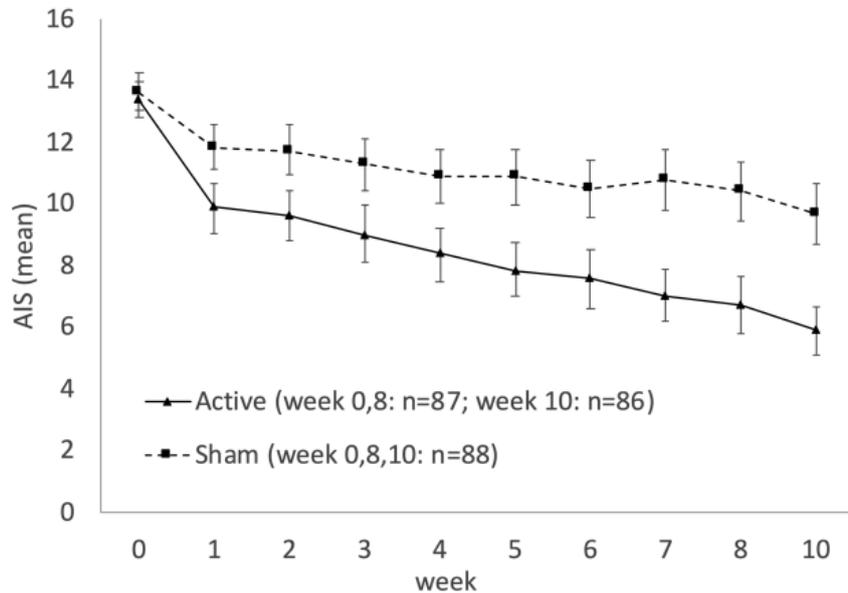


図 4 本品 (active) の AIS 推移 (SYK02 治験)

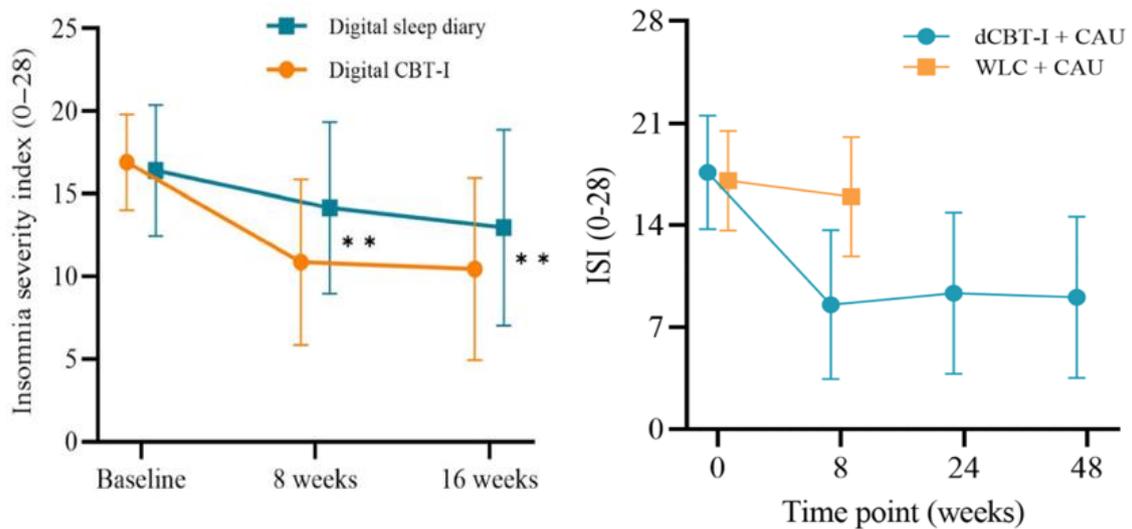


図 5 Somnio の ISI 推移

Digital sleep diary : 睡眠日誌使用群
 Digital CBT-I : Somnio 使用群

dCBT-I + CAU : Somnio + 標準治療群
 WLC^{xi} + CAU : 標準治療群

総合機構は、本品の有用性を評価する上で、対照としてゾルピデム酒石酸塩を選択したことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

1) 処方状況について

^{xi} WLC (Waitlist Control) : 臨床試験等において一定期間介入を受けず待機する群。この期間の後に同じ介入を受けることで、倫理的配慮により脱落を抑制したり介入の効果を比較したりするために設定される。

本邦の実臨床における不眠障害に対する睡眠薬の処方傾向が、健康保険組合に所属する本人及び家族のレセプトデータ、検診データ及び加入者台帳から分析されている。当該報告における最新年である平成 31 年／令和元年の処方割合は、Z-ドラッグ（ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン錠、エスゾピクロン錠の総称）が 40.2%で最も高く、次点がベンゾジアゼピン系で 32.1%であり、ベンゾジアゼピン受容体作動薬全体としては 72.3%と報告されている¹⁴。

2) 有効性について

ベンゾジアゼピン受容体作動薬であるゾルピデム酒石酸塩以外の睡眠薬として、メラトニン受容体作動薬があるが、平成 29 年 10 月の政策立案に資するレセプト分析に関する調査研究 III にて、安全性は高い一方で有効性は強くないという特徴を持つと整理されており、オレキシン受容体拮抗薬は中途覚醒や早期覚醒に効果的であると整理されている。加えて、システマティック・レビュー（ネットワーク・メタアナリシス）にて、ゾルピデム酒石酸塩は、メラトニン受容体作動薬であるロゼレム錠（ラメルテオン）やメラトベル錠（メラトニン）及びオレキシン受容体拮抗薬であるデエビゴ錠（レンボレキサント）やクービビック錠（ダリドレキサント塩酸塩）よりも急性効果（治療 4 週時点の効果）が大きいことが報告されている¹⁵。すなわち、各睡眠薬のプロファイルには特徴があり、実臨床においては当該特徴にあった使い分けがなされている。

一方で、睡眠薬の作用機序の違いに依らず、不眠障害に対する薬物療法として投薬中・治療中のみ治療効果を示すということは共通している。令和 6 年 12 月に販売を開始したオレキシン受容体拮抗薬であるクービビック錠の審査報告書では、不眠障害に対する有効性を検証するための主要評価項目である主観的な入眠潜時の治療 4 週時点のベースラインからの変化量は、プラセボ／本剤 25 mg／本剤 50 mg で、それぞれ-5.9 / -13.0 / -16.5 であり、治療 5 週時点（治療終了 1 週間後）のベースラインからの変化量は本剤 25 mg / 50 mg で-8.1 / -6.3 とされている。すなわち、クービビック錠の治療直後（治療 4 週時点）で得られていた不眠症障害の改善は治療終了 1 週間後にはおよそ半減しており、投薬・治療終了後の持続効果や寛解率の向上を示すことは、睡眠薬の治療原理上、容易ではないと考える。

以上より、本比較解析において示されたゾルピデム酒石酸塩に対する本品の治療終了後の持続効果や寛解率の向上は、治療原理の観点からゾルピデム酒石酸塩を含むベンゾジアゼピン受容体作動薬だけではなく、メラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体拮抗薬等の睡眠薬全般に対して示されるものであると考える。

3) 安全性について

本品と睡眠薬（ロゼレム錠、デエビゴ錠、クービビック錠）の安全性上の違いを表 28 に示す。

本品は、SYK02 治験において副作用及び不具合が 0 件であり、当初承認時から特段問題

となる安全性上の懸念は認められていない。

一方で、メラトニン受容体作動薬であるロゼレム錠の添付文書¹⁶を参照すると、禁忌が設定されている他、傾眠・眠気等が副作用として報告されており、安全性上の課題、使用上注意すべき患者集団に留意しつつ使用する必要がある。

同様に、オレキシシン受容体拮抗薬であるデエビゴ錠の添付文書¹⁷でも、禁忌が設定されている他、傾眠・頭痛・浮動性めまい等が副作用として報告されていることに加えて、第 III 相臨床試験（国際共同 303 試験）における副作用発現率は 28.2%（249 例/884 例）とされている。また、同じオレキシシン受容体拮抗薬であるクービビク（ダリドレキサント）の添付文書¹⁸でも、禁忌が設定されている他、傾眠・浮動性めまい等が副作用として報告されていることに加えて、国内第 III 相試験における副作用発現率は 25 mg 群で 7.4%、50 mg 群で 11.1%とされている。

以上より、ゾルピデム酒石酸塩との比較で示されている本品の安全性に関する評価結果は、実臨床で使用されているゾルピデム酒石酸塩以外の薬物療法と比較しても、大きく変わらないと考える。

表 28 本品と睡眠薬治療の安全性上の違い

	本品	メラトニン受容体作動薬	オレキシシン受容体拮抗薬	
		ロゼレム錠	デエビゴ錠	クービビク錠
警告	・ 使用方法関連学会により作成された適正使用指針を遵守して適切に使用すること	—	—	—
禁忌	—	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 高度な肝機能障害患者 フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 重度の肝機能障害のある患者 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ポリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤コビシスタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者
副作用	発現	0%	(不明)	国際共同第 III 相試験：28.2% 国内第 III 相試験 ・ 25mg：7.4% ・ 50mg：11.1%
	事象	—	傾眠、眠気、頭痛 など	傾眠、浮動性めまい、発熱など

総合機構は、以下のとおり考える。

前述の「(1) 提出された比較試験について」で述べたとおり、S02 研究においては、ゾルピデム酒石酸塩は治療後 8 週後に投与を中止しているが、実臨床においては治療の終了を目指す場合、漸減の後に頓服使用等を経て中止することが一般的である。そのため、S02 研究の結果は、実臨床を反映した薬物療法の成績と取扱うことはできない可能性がある。また、不眠症治療薬には、ゾルピデム酒石酸塩以外にも、反跳性不眠が出にくいとされる薬剤（メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬等）が臨床現場で使用されている。しかしながら、申請者が説明するように S02 研究の結果は、ゾルピデム酒石酸塩以外の不眠症治療薬に関する臨床試験成績等と著しく異なるものではなく、SYK02 治験と S02 研究の結果から、本品とゾルピデム酒石酸塩を含む不眠症治療薬との有効性や安全性に関する特性を考察することは可能と考える。

また、本品が提供する刺激制御療法及び睡眠時間制限療法は、睡眠日誌等により把握した自身の状態を踏まえて、一定程度、作業的に睡眠や入眠の管理を実施できることから、対面式 CBT-I や海外類似品に関する情報も併せて考察することは可能と考える。

SYK02 治験において確認された本品群の AIS 推移（図 5）や本品が CBT-I をコンセプトに開発されていることを踏まえると、本品に期待される効果は即効性ではなく、効果の発現までに時間がかかる可能性はあるものの、生活・睡眠習慣を修正することで不眠症の症状を継続的に改善することと考える。治療開始 8 週時（治療終了時）は、本品に対してゾルピデム酒石酸塩群の方が、AIS が有意に改善しているものの、治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）においてその差が小さくなる。また、治療開始 10 週時（治療終了 2 週後）において、ゾルピデム酒石酸塩群の 26.3%で薬物治療が必要とされ、本品群では 7.0%しか薬物治療が必要とは判断されず（表 19）、本品の方が長く効果を維持できる傾向が示唆されている。以上の本比較解析結果及びその解釈は、対面 CBT-I に関する研究結果等とも大きな矛盾はなく、これらの研究結果同様に本品には長期効果が期待できると考える。

以上を踏まえると、即効性のある改善を必要としない患者においては、本品のみで不眠症を治療することに関する一定の有効性が示されたと判断した。

(3) 臨床的位置づけについて

本品の臨床的位置づけにおける本品と薬物療法の使い分けについて、申請者は以下のよう

に説明している。

本品と薬物療法の特性は、表 30 のとおり整理できる。各国ガイドラインにおいて根本治療である非薬物療法が不眠障害の第一選択治療法として、対症療法である薬物療法は第二選択治療法として位置づけられている。本品は、根本治療となる CBT-I を設計のコンセプトに持ち、不眠障害に対する非薬物療法を提供するプログラム医療機器である。複数の研究報告から、本品は薬物療法に対して治療終了後もその効果が持続し、寛解率が向上することが示されており、治療終了後 6 か月や 1 年という長期効果も期待される。そのため、本品を不

眠障害の治療選択肢の一つとして位置付け、本品の対象患者に対しては、薬物療法よりも前又は併用して使用されることで、不眠障害に対する薬物療法の適正使用を実現することが可能である。

表 30 本品と薬物療法の特性

	本品	薬物療法
有効性	<p>根本治療になり得る長期効果を有する治療方法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本品のコンセプトである CBT の長期効果は世界標準として認知 • 欧米ガイドラインに共通する CBT の長期効果を与える因子 (CBT の中核技法) は睡眠時間制限療法と刺激制御療法 • 睡眠時間制限療法と刺激制御療法は本品による治療にて再現 • 本品は本比較試験により薬物療法と比較して、治療終了から治療終了後 2 週で有意な治療効果の維持・寛解率の向上を示した (AIS 変化量が有意に改善、AIS 推移が改善傾向を維持・向上、AIS6 点未満の割合は維持・向上、薬治療終了後 2 週時点で以降の薬剤治療は不要と医師評価) • ドイツで不眠障害に対するデジタル CBT として保険収載され、治療後 1 年程度の長期効果が示されている Somnio と本品は CBT の中核技法含め機能はほとんど共通 (漸進的筋弛緩法のみ本品未実装) • 漸進的筋弛緩法 (リラクゼーション法) は欧米ガイドラインにおいて効果がないなどと定義されており、CBT の長期効果が世界標準として認知されるに至った機能ではないと考える 	<p>対症療法であり短期効果を有する (長期効果はない) 治療方法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本邦及び欧州ガイドラインより長期効果はない • 欧米ガイドラインでは第二選択治療法の位置付けであり短期使用 (1~3 ヶ月間) を推奨 • 薬物の半減期に依存して薬効の持続時間が決まるため、休薬すると半減期に依存して効果が消失 • 睡眠薬の半減期は 1~85 時間であり、効果発現は早く短期効果を示す
安全性	<p>SYK02 治験で副作用は確認されておらず、安全性は非常に高い</p>	<p>各薬剤で複数の禁忌が設定されている他、依存症・離脱症状などが重大な副作用として報告されている薬剤もあり、副作用は多数報告されている</p>

また、薬物療法は対症療法であり、反跳性不眠や離脱症状などの副作用はあるものの即効性を有しているため、治療緊急度・重症度の高い患者や本品による治療効果が十分でなかった患者を対象に使用するなど、リスクベネフィットを考慮した治療が可能になる。

以上を踏まえると、本品の適正使用指針から軽症から中等症の不眠障害で、睡眠障害治療薬を未服用又は 1 種類のみ服用しており、精神疾患に罹患していない患者等に対しては、薬物療法よりも前の段階又は併用して使用されることが適切であると考えられる。薬物療法は即効性を有するものの安全性のリスクがあるため、治療緊急度・重症度の高い不眠障害の患者 (睡眠障害治療薬を 2 種類以上服薬、精神疾患に罹患)、本品による治療効果が十分でなかつ

た患者等に対して、使用されることが適切であると考え。

総合機構は、以下のとおり考える。

申請者は、本品の対象患者に対しては、薬物療法よりも前又は併用して使用されることが適切と説明しているが、睡眠困難の原因には、睡眠を起こす神経機構（睡眠中枢）の働きが弱まって睡眠が浅く不安定になる睡眠維持困難、体内時計の後退により睡眠時間帯が遅れてしまうため生じる入眠困難、体内時計の後退により睡眠時間帯が早まってしまう早朝覚醒、覚醒を保つ神経機構（覚醒中枢）の過剰な活動により目が冴えて眠れない入眠困難が知られており、こういった症状を有する患者に対しては、睡眠薬を用いて薬理的に睡眠を望ましいものに変えるアプローチがより有効と考えられる。前述の「(2) 本品の有効性について」に示すとおり、効果が発現するまでの時間やその効果量、効果の持続期間に関して、本品は、即効性のあるゾルピデム酒石酸塩とは異なる特徴を有することが示唆されている。また、SYK02 治験において副作用及び不具合は 0 件であり、本品を使用する患者に対する明らかなリスクは提出された臨床試験からは確認されていない。

以上を踏まえると、本品を SYK02 治験の対象患者である睡眠衛生指導を実施しただけでは十分に不眠障害の管理ができなかった患者に対する、薬物療法以外の新たな選択肢として位置づけることが可能と考える。薬物療法との併用に関する有効性及び安全性の評価結果は提出されていないが、本邦の治療ガイドラインでは、本品の設計コンセプトである CBT-I に関して薬物治療との併用も想定されており、また SYK02 治験において本品を使用する患者に対する明らかなリスクは確認されていないことから、薬物療法との併用を制限する必要はないと判断した。なお、本品は CBT-I を設計のコンセプトとしており、CBT-I を構成する要素の一部の機能を有しているものの、対面式 CBT-I と比較すると画一的な提示のみであり、対面式 CBT-I と同等の内容を提示するものと位置づけて使用されるべきものではないと考える。専門協議の議論も踏まえ、本品を薬物療法と同様に睡眠衛生指導を実施しただけでは十分に不眠障害の管理ができなかった患者に対する新たな治療選択肢として位置づけることとし、以下の使用目的又は効果に変更することは妥当と判断した。

<使用目的>

不眠障害の治療支援

また、二次性不眠の患者の中には原疾患の影響で本品を用いた治療に向かない患者も存在するため、CBT-I 及び本品の特性を理解し、本品の限界を十分に把握した医師が、患者の状況を適切に把握し、本品を使用することが適切であるかを判断できる必要がある。特に、精神疾患に併存する慢性不眠症に対する本品の有効性及び安全性は不明であり、本品の適応対象外とする必要がある。以上を踏まえると、各患者に対する本品の適応可否について、引き続き適正使用指針（表 31）を確認の上、慎重に判断する必要があることから、初回承

認時と同様に承認条件を付与する必要があると判断した。

<承認条件>

不眠障害に関連する十分な知識を有する医師が、CBT-Iに関する知識や本品の特性を十分に理解して使用するよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

なお、本品は CBT-I を設計のコンセプトとしているものの、上述の理由から対面 CBT-I と同様の内容を提供するものではないため、処方医及び使用者に誤解なく認知される必要があると考える。本品の初回承認時の販売名は「サスメド Med CBT-i 不眠障害用アプリ」であり、本品が対面式 CBT-I と同等の介入を提供するものと誤認させる懸念があると判断し、総合機構は本品の販売名について見直すよう申請者に検討を求めた。

申請者はこれに応じ、販売名を「サスメド 不眠障害用アプリ Medcle」とした。総合機構は、本品の販売名について了承した。

表 31 適正使用指針の概要

	内容
対象患者	以下の条件をすべて満たす患者であること 1) 不眠障害（不眠症）の診断を受けている患者 2) 不眠症状が軽症から中等症であること 3) 対象外患者の条件に抵触しないこと
対象外患者	以下の条件のいずれかを満たす患者は原則として対象外とする。また、使用中に条件に抵触することが明らかになった場合はアプリの使用を中止すること。 1) 重症の不眠症に罹患している者 2) 2種類以上の睡眠障害治療薬を服用している者 3) 精神疾患に罹患している者 4) 中等度以上の身体疾患に罹患している者 5) 不眠症以外の睡眠・覚醒障害に罹患している者 6) 交代勤務・夜勤に従事している者 7) その他、施行医師が不相当と判断した患者
施行医師条件	以下の条件のいずれかを満たす医師であること 1) 日本睡眠学会、日本認知療法・認知行動療法学会、日本認知・行動療法学会、国立精神・神経医療研究センターのいずれかが主催する不眠障害の認知行動療法（CBT-I）に関する研修を修了した者 2) 本品の適正使用に関する研修を修了した者

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の初回申請における審査報告書においては、以下の理由から製造販売後調査の実施が義務付けられた。

主要臨床試験及び探索試験において、本品との因果関係が否定できない有害事象や重篤な有害事象につながる不具合の発現は認められなかったが、本品に含められている認知療法については、心配事や考え事の可視化を行うのみで、不眠と関連した考え方を修正するような認知的介入は行われたい。したがって、心配事や考え事への誤った考え方について、適切な対応がとられないことで不眠症状が悪化する等のリスクが懸念される。
(本品の初回承認時における審査報告書より抜粋)

以上を踏まえると、初回承認時と同様に、実臨床における本品の安全性について使用成績調査により継続的に評価し、必要に応じて適正使用の徹底などの措置を講じる必要がある。これを踏まえて、申請者は、初回承認時に計画した使用成績調査を踏襲した実施計画案(表32)を提出した。

表 32 初回承認時に計画した使用成績調査実施計画の概要

目的	本品の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。
対象患者	不眠障害患者
症例数	300 例
施設数	20 施設
調査期間	製造販売承認日から 3 年 11 か月 (準備期間: 1 年、症例登録期間: 2 年、追跡調査期間: 最大 8 か月、解析期間: 3 か月)
調査項目	有害事象等の安全性、本品の不具合、長期の安全性及び有効性 (重点調査項目: 臨床試験において除外された患者 (二次性不眠を有する患者等) の安全性)

<総合機構における審査の概要>

本品は不眠症治療薬と異なり、効果が発揮されるまでには時間がかかることから、介入期間において継続的に本品を使用する必要があるとあり、不眠症治療薬のような急性の副作用は想定されにくいものの、初回承認時の審査報告書にもあるような本品による介入により誤った認知がなされた場合、これを取り除くことは容易ではない。

また、本品の初回承認時の審査報告書にあるように、本品の適応は睡眠学会が作成する不眠症に対する認知行動療法マニュアルにおいて、対面式 CBT-I の対象とされている患者とした。一方で、本申請における本品の適応は、睡眠衛生指導を実施しただけでは十分に不眠障害の管理ができなかった患者である。そのため、本品はそういった患者における薬物療法以外の新たな治療選択肢と位置づけられることになり、初回承認時よりも多様な医師が多様な患者に対して本品を処方する可能性が推測される。以上を踏まえると、本品や開発コンセプトである CBT-I の特性を理解した上で、適切に処方されることがより一層重要になると考える。

初回承認の際に作成された本品の適正使用指針において、本品による治療を実施できる医師については、以下の 2 つの要件が設定されている。

- 関連学会が主催する不眠障害の認知行動療法 (CBT-I) に関する研修 (以下「学会研修」という。) を修了した者

- 本品の適正使用に関する研修（以下「アプリ研修」という。）を修了した者

学会研修を修了した医師においては、CBT-I の特性や本品と対面式 CBT-I の差分等を考慮し、適正に使用できる蓋然性が高いと考える。一方で、従前では対面式 CBT-I に特別精通していないものの、本品の使用を希望する医師はアプリ研修を受ける傾向にあると推察される。アプリ研修には CBT-I に関する内容は含まれるものの、こういった医師が本品を適切に使用する上で十分な内容であるかについては市販後に継続的に評価する必要があると考える。

以上を踏まえ、使用成績調査により継続的に評価するにあたって、アプリ研修のみを受講した医師であったとしても、学会研修を修了した医師と同様の対応が可能であることを確認（第 1 期）する。第 1 期の結果を踏まえて、必要に応じてアプリ研修の修正や適正使用の徹底等の措置を講じ、引き続き実施する使用成績調査（第 2 期）において、十分な措置がアプリ研修に講じられていることを評価する必要があると判断した。

総合機構は、前述の考え方を踏まえて、使用成績調査の計画を再検討するように申請者に求めた。

申請者はこれに応じ、表 33 に示す実施計画案を提出した。総合機構はこれを了承した。

表 33 使用成績調査実施計画（案）の概要

調査区分	使用成績調査
調査目的	本品の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。
対象患者	不眠障害患者
調査期間	製造販売承認事項一部変更承認日から 4 年 6 か月 <ul style="list-style-type: none"> ■ 準備期間：12 か月 ■ 第 1 期（データ集積：症例登録・フォローアップ期間）：18 か月 ■ 第 1 期（中間解析：150 例）：3 ヶ月 ■ 第 2 期（データ集積：症例登録・フォローアップ期間）：18 か月 ■ 第 1・2 期（最終解析：300 例）：3 か月
症例数	合計 300 例 <ul style="list-style-type: none"> ■ 第 1 期（データ集積：症例登録・フォローアップ期間）：150 例 関連学会等が主催する CBT-I に関する研修を修了した医師の所属する医療機関と契約してデータ及び知見等を集積（75 例）、本品の適正使用に関する研修を修了した医師が所属する医療機関と契約してデータ及び知見等を集積（75 例） ■ 第 2 期（データ集積：症例登録・フォローアップ期間）：150 例 本品の適正使用に関する研修を修了した医師が所属する医療機関と契約してデータ及び知見等を集積（150 例）
施設数	20 施設
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本品を用いた際の有害事象等の安全性 ■ 臨床試験において除外された患者（二次性不眠を有する患者等）の安全性等について ■ 長期の有効性

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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の規定に基づき、承

認申請書に添付すべき資料（別添資料へー 1 の 01_（へ 1）比較検証 再解析報告書_v1.0 及び 05_（へ 1）比較検証 再解析計画書_v1.1）に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、薬物療法と同様に睡眠衛生指導を実施しただけでは十分に不眠障害の管理ができなかった患者に対して使用されるプログラムである。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性について、及び(2) 臨床的位置づけについて、であり、専門協議の議論も踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性について

評価デザイン上の限界により、提出された本比較解析では、本品と不眠症治療薬の有効性及び安全性の優劣について議論することは困難である。一方で、本品及びゾルピデム酒石酸塩等の不眠症治療薬の特性を確認することは可能と考えた。

不眠症治療薬は治療効果に即効性があるものの、一定の割合で有害事象が生じ、治療を中断すると直ちに改善効果が減弱する特性がある。一方で、本品は、効果が発揮されるまでには時間がかかるが、不眠症治療薬にみられるような有害事象の発現は認められなかった。また、本品による介入を終了した後も、不眠の改善効果が維持できることが示唆された。これは、本品が CBT-I を設計のコンセプトとしているため、患者の考え方や行動様式を調整することができたことに由来すると考えられ、また本品の特徴は対面式 CBT-I 等の報告と整合することから、本品には介入終了後も長期有効性が一定程度期待できると判断した。

以上を踏まえ、不眠症治療薬のような即効性のある改善を必要としない状況においては、本品のみで不眠症を治療することに関する一定の有効性が示されたと判断した。

(2) 臨床的位置づけについて

上述のとおり、一定程度長期有効性が期待できること、及び直ちに問題となるような安全性上の懸念が確認されなかったことから、薬物療法と同様に睡眠衛生指導を実施しただけでは十分に不眠障害の管理ができなかった患者に対する新たな治療選択肢として位置づけることは可能と判断した。ただし、引き続き適正使用指針の遵守を徹底するとともに、市販後調査において実施されるアプリ研修の適切性を確認しながら、本品の使用可能な医師を段階的に拡大していくことが適切と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、承認条件を付した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

不眠障害の治療支援

<承認条件>

不眠障害に関連する十分な知識を有する医師が、CBT-Iに関する知識や本品の特性を十分に理解して使用するよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は4年6カ月とすることが妥当と判断した。

本件は、プログラム医療機器調査会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

- 1 厚生労働科学研究班・本睡眠学会ワーキンググループ「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」
- 2 Dieter Riemann, Colin A. Espie, Ellemarije Altena, Erna Sif Arnardottir, Chiara Baglioni, Claudio L. A. Bassetti, Celyne Bastien, Natalija Berzina, Bjørn Bjorvatn, Dimitris Dikeos, Leja Dolenc Groselj, Pierre A. Geoffroy, Elisabeth Hertenstein, Brigitte Holzinger, Heli Järnefelt, Susanna Jernelöv, Samson Khachatryan, Lukas Krone, Jaap Lancee, Damien Leger, Adrian Lupusor, Daniel Ruiivo Marques, Christoph Nissen, Laura Palagini, Tiina Paunio, Lampros Perogamvros, Dirk Pevernagie, Manuel Schabus, Eus Van Someren, Johan Verbraecken, Tamar Shochat, Andras Szentkiralyi, Jason G. Ellis, Michaela Gjerstad, Diego Garcia-Borreguero, Marta Gonçalves, Kerstin Hoedlmoser, Tuulikki Hion, Markus Jansson-Fröjmark, Karolina Janku, Annemieke van Straten, Kai Spiegelhalder. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.* 2023;32:e14035.
- 3 International Narcotics Control Board. Report of International Narcotics Control Board for 2010.
- 4 三島和夫, 竹島正浩, 榎本みのり. 令和2年度厚生労働科学研究費補助金(障害者政策総合研究事業)_向精神薬の適切な継続・減量・中止等の精神科薬物療法の出口戦略の実践に資する研究_研究分担報告書
- 5 中央社会保険医療協議会 総会(第579回). 中医協 総-1-2 医療技術の評価(案). <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001209379.pdf> (参照2025年7月1日)
- 6 Kousei Miwa, Yoshinori Nishino, Mina Kikuchi, Takako Masue, Yoji Moriyama, Takashi Deguchi. Efficacy of combination therapy with tamsulosin and zolpidem on nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. *CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF UROLOGY* 2011/64/4
- 7 審査報告書 デエビゴ錠_令和元年11月
- 8 Jack D. Edinger, J. Todd Arnedt, Suzanne M. Bertisch, Colleen E. Carney, John J. Harrington, Kenneth L. Lichstein, Michael J. Sateia, Wendy M. Troxel, Eric S. Zhou, Uzma Kazmi, Jonathan L. Heald, Jennifer L. Martin, Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 17, No. 2
- 9 Jennifer Schuffelen, Leonie F. Maurer, Noah Lorenz, Alexander Rötger, Reinhard Pietrowsky and Annika Gieselmann. The clinical effects of digital cognitive behavioral therapy for insomnia in a heterogenous study sample: results from a randomized controlled trial. *SLEEP*, 2023, 46, 1–14
- 10 Leonie Franziska Maurer, Pauline Bauermann, Lena Karner, Charlotte Müller, Noah Lorenz, Annika Gieselmann. Investigating the efficacy of digital cognitive behavioural therapy in comparison to a sleep-monitoring application via integrated diary and actigraphy: A randomised-controlled trial. *J Sleep Res.* 2024;e14255.
- 11 Charles M. Morin. Profile of Somryst Prescription Digital Therapeutic for Chronic Insomnia: Overview of Safety and Efficacy. *EXPERT REVIEW OF MEDICAL DEVICES*, 2020, VOL. 17, NO. 12, 1239–1248
- 12 Isa OKAJIMA, Yoko KOMADA, Yuichi INOUE. A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia. *Sleep and Biological Rhythms* 2011;9:24–34
- 13 Hui Ling Soh, Roger C. Ho, Cyrus S. Ho, Wilson W. Tam. Efficacy of digital cognitive behavioural therapy for insomnia : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Medicine* 75 (2020) 315e325
- 14 健康保険組合連合会, 政策立案に資するレセプト分析に関する調査研究Ⅲ, 医療保障総合政策調査・研究基金事業, 平成29年10月
- 15 De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, Kurtulmus A, Tomlinson A, Mitrova Z, Foti F, Del Giovane C, Quedest DJ, Cowen PJ, Barbui C, Amato L, Efthimiou O, Cipriani A., Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults- a systematic review and network meta-analysis, *Lancet* 2022; 400: 170–84
- 16 添付文書(ロゼレム錠), 令和5年11月改訂(第2版)
- 17 添付文書(デエビゴ錠), 令和6年12月改訂(第3版)
- 18 添付文書(クービビック錠), 令和6年12月改訂(第3版)