

薬審1第18号

昭和63年7月18日

各都道府県衛生主管部(局)長殿

厚生省薬務局審査第一課長

「睡眠薬の臨床評価方法に関する  
ガイドライン」について

医薬品の承認申請の目的で実施される睡眠薬の臨床試験の評価方法として、その標準的方法を別添のとおり取りまとめたので、貴管下関係業者に対し周知方よろしく御配意願いたい。

なお、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを念のため申し添える。

# 睡眠薬の臨床評価方法に関する ガイドライン

## 睡眠薬臨床評価指針検討班

班長	三浦 貞則	北里大学医学部教授
	大熊 輝雄	国立精神神経センター武蔵病院長
	風祭 元	帝京大学医学部教授
	工藤 義雄	藍野病院臨床薬理研究所長
	栗原 雅直	虎ノ門病院精神科部長
	村崎 光邦	北里大学医学部教授
	森 温理	東京慈恵会医科大学教授

(50音順)

## I 緒 言

本ガイドラインは、睡眠薬として開発される新医薬品（経口剤）の臨床的有用性を検討するための臨床試験の計画、実施、評価法などについて、現時点で妥当と考えられる方法論と一般的な手順を述べたものである。

ここでいう「睡眠薬」とは、いわゆる不眠症、および種々の原因による不眠の治療のため、就寝前投与で用いられる医薬品のことである。睡眠薬には多種類のものがあり、その代表的なものとして古くはバルビツール酸系化合物、最近ではベンゾジアゼピン系化合物があるが、より優れた睡眠薬を求めて、開発研究がなお活発に行われている。

これらの医薬品の中には、睡眠薬としての効能に加えて、麻酔薬、抗不安薬、抗てんかん薬などとして用いられる可能性を持つものがありうるが、不眠の治療以外の効能については、臨床試験の方法論に著しい相違があるので、ここでは取扱わないことにした。ただし、外科手術に対する不安、緊張、およびそれに基づく不眠を解消するため手術前夜に投与する「麻酔前投薬」、あるいは脳波等の検査における睡眠の導入を目的にした「検査前投薬」の効能に関する臨床試験については、本ガイドラインを準用することができるであろう。

本ガイドラインは現在すでに使用されている医薬品についての経験に基づいたものである。したがって、今後とも一定不変のものではない。その内容は新しい経験や時代の推移に応じて改正されるべきであろう。またここに述べた指針が、臨床試験の実施にあたっての多くの無駄を省き、臨床試験の質の向上に役立つことを願うが、その運用にあたっては、患者の利益に対する慎重な配慮と試験の硬直化を起ささないような柔軟性が望まれる。

## II 非臨床試験

臨床試験を行う場合は、それに先立って実施された新しい治験薬に関する非臨床試験の資料を十分に検討し、ヒトにおける有効性および安全性を予測しておく必要がある。検討すべき非臨床試験の項目はおよそ次のようなものであるが、臨床試験の段階の進展に応じて、必要な資料が整備されていなければならない。

### 1) 基礎的資料

- a. 治験薬の起源または発見の経緯
- b. 治験薬の化学構造、物理・化学的性質と品質・安定性
- c. 外国における使用状況

外国で開発された医薬品の場合には、外国における動物実験の成績の他に臨床成績や市販の有無ないし使用状況に関する情報も必要である。

### 2) 動物実験の資料

#### a. 毒性試験

##### (1) 一般毒性試験

##### (2) 特殊毒性試験

##### ① 生殖に及ぼす影響

催奇形性試験

##### ② 依存性試験

身体依存性

精神依存性

従来から睡眠薬に関しては依存例および乱用例が報告されているので、その可能性を予測するための知見を得ることが必要である。

##### (3) その他必要な毒性試験

#### b. 薬効薬理試験

薬効薬理試験として下記のものあげられるが、このうち催眠作用が最も重要である。

##### (1) 催眠作用

##### ① 睡眠-覚醒パターンに及ぼす影響

ポリソムノグラフィ、行動観察など

##### ② モデル不眠に及ぼす影響

(付) 麻酔、睡眠、鎮静増強作用

##### (2) その他の薬効薬理試験

##### (3) 作用機序に関する試験

##### ① 脳波に対する作用

##### ② 作用機序に関するその他の試験

#### c. 一般薬理試験

##### (1) 自律神経系に及ぼす影響

- (2) 呼吸・循環系に及ぼす影響
- (3) 消化器系に及ぼす影響
- (4) 平滑筋に及ぼす影響（妊娠子宮に対する作用を含む）
- d. 薬物動態試験
  - (1) 薬物の吸収・分布・代謝・排泄
  - (2) 生体内利用率
  - (3) 薬物相互作用
- e. 主要な代謝産物の毒性および薬効薬理試験

### III 臨床試験

睡眠薬の臨床試験の目的は、その治験薬の有効性と安全性を健常志願者ならびに患者を対象に総合的に評価して、その臨床的有用性を検討することにある。

医薬品の臨床試験全般に係わる問題であるが、臨床試験はヒトを対象とするものだけに、被験者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもとに、科学的に適正に実施されることが基本的に重要である。そのための具体的な方策について、最近、新薬の臨床試験の実施に関する専門家会議の報告（昭和60年12月）として、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(案)」が公表されている。

臨床試験の実施は、動物での適切な非臨床試験（毒性試験や薬理試験）がすでに行われていることが前提であり、その治験薬がヒトにおいて許容される安全性の範囲内で睡眠作用を有することを示唆する成績が得られていなければならない。

その後の臨床試験の進め方は、他の医薬品の場合と同様に、以下に述べるような第I、II、III相と段階的に実施されるのが原則である。第IV相は医薬品の市販後に行われる試験である。これらの段階(相)は完全に分離されたものではなく、一つの段階で得られたデータは次の段階でなされる決定にも関連をもっている。また、いずれの段階においても、安全性ないし有効性に疑問が生じた場合は、非臨床試験までを含めて、前段階に立ち戻って再検討を行う必要がある。

#### 1. 第I相試験

第I相試験は、非臨床試験により得られた情報をもとに、治験薬をはじめてヒトに適用する臨床試験の最初の段階である。比較的限定された人数の健常成人男子志願者が対象となり、治験薬のヒトにおける安全性の確認に重点がおかれる。またこの段階で、治験薬の薬物動態学的諸性質の検討も行われる。試験を進めるにあたっては、被験者の安全の確保が優先するように心掛ける必要がある。

##### 1) 目的

治験薬のヒトでの用量依存的な安全性を確認するとともに、脳の活動や行動に対する薬物の影響を観察し、安全な用量幅に関する情報を得る。また薬物動態試験を実施し、技術的に可能な限り、治験薬の吸収・分布・代謝・排泄などの諸性質を検討する。

## 2) 試験担当者

臨床薬理学、精神医学または内科学に精通し、睡眠薬の評価について十分な経験を有する医師が担当する（あるいはそれぞれの専門領域の医師が共同で担当する）。

## 3) 試験施設

不測の緊急事態に対処できる十分な医療スタッフと設備を有し、24時間体制で綿密な観察や適切な治療が行える医療機関で実施する。第I相試験は入院または入院に準じた状況で行うことを原則とする。

## 4) 被験者

原則として、身体検査成績、臨床検査値等が正常な健康成人男子志願者が被験者となる。不眠のある身体的に健康な志願者も被験者となりうる。アルコール依存症者、薬物依存または乱用者、精神疾患の既往のある者、その他試験に不適当な者は除外する。被験者の試験参加については、試験の内容などを十分に説明した上で、文書によって自由意志に基づく同意を確認する必要がある。

## 5) 試験方法

治験薬を投与する際、被験者が以前から他の薬物、とくに睡眠薬の投与を受けていないかどうかを厳密に調査する必要がある。何らかの薬物を服用していた場合は、それらの持越し効果や中止による作用のないことを保証するため、薬物中止後十分な期間をおいてから治験薬を投与する。試験期間中の喫煙は原則として禁止するが、もし喫煙した場合はそれらが身体機能や薬物動態に与える影響について調査することが望ましい。アルコールおよびカフェイン含有飲料の摂取は禁止する。

評価の偏りを防ぐためにも、適切な対照をおいた試験（盲検試験を含む）であることが望ましい。

### a. 単回投与試験

#### (1) 用量

単回投与試験では朝の投与を行う。

用量は非臨床試験で推定されたヒトに対する安全量のうちできるだけ低い量（たとえば、最も感受性の高い動物におけるLD<sub>50</sub>の1/600以下または亜急性毒性試験での無影響量の1/60以下）から開始し、安全性を確認しながら臨床推定用量あるいはそれを越す用量まで漸次増量する。初回用量の決定に外国での臨床試験の成績を参考にすることもある。

#### (2) 観察項目

##### ① 安全性の確認

自覚症状、他覚所見について異常の有無を観察する。また、夜間睡眠に及ぼす影響を調査する。

##### ② 一般観察項目

身体所見、体温、血圧、心拍数などにつき、適切な間隔をおき観察する。

##### ③ 一般臨床検査と心電図

試験の前後に必要な臨床検査と心電図検査を実施する。異常が生じた場合は、追跡の検査および観察を行う。

一般観察項目、一般臨床検査および心電図に関しては、治験薬の投与終了後適当な時期に追跡調査することが望ましい。

その他、必要に応じて以下の検査を行う。

④ 脳波検査

標準的な脳波記録を行い、影響の有無を調べる。

⑤ 記憶検査

記憶検査を行い、記憶機能に及ぼす影響を調べる。

⑥ 心理作業検査

心理作業検査などを用い、精神運動機能（疲労度、反応時間、集中力、持続性など）を調べる。

⑦ 身体運動機能検査

精密平衡機能検査、歩行機能検査などを行い、身体運動機能に及ぼす影響を調べる。

b. 反復投与試験

(1) 用法・用量

反復投与試験では、就寝前の投与が望ましい。

用量は単回投与試験の知見に基づき、臨床で予想される用法・用量に従い、適切な期間にわたり反復投与を行う。

(2) 投与期間

少なくとも1週間の反復投与が必要である。さらに、投与中止による退薬症候の有無を調べるために、投与中止後2～3日間の観察期間をおくことが必要である。

(3) 観察項目

① 臨床薬理作用

夜間睡眠に及ぼす影響を調査する。これには睡眠調査表を用いると便利で、次のような有効性のパラメータを含むべきである。

- ・睡眠導入時間または寝つくまでの時間
- ・夜間覚醒の回数
- ・早朝覚醒の有無
- ・全睡眠時間
- ・翌朝への持越し効果
- ・睡眠の質（爽快さ、満足度）、夢など

なお、翌朝への持越し効果の有無や程度を調べるには、自覚的なねむけ度についてはねむけ調査表を、他覚的なねむけ度については Multiple Sleep Latency Test (MSLT) などを用いてもよい。また、投与終了後の退薬症候の有無について調査する必要がある。

② 一般観察項目

単回投与試験に準じる。

③ 一般臨床検査と心電図

単回投与試験に準じる。

また、必要に応じて以下の検査を行う。

- ④ 脳波検査  
単回投与試験に準じる。
- ⑤ 記憶検査  
単回投与試験に準じる。
- ⑥ 心理作業検査  
単回投与試験に準じる。
- ⑦ 身体運動機能検査  
単回投与試験に準じる。
- ⑧ 睡眠検査室試験（別項に述べる）

#### c. 薬物動態試験

治験薬の吸収・分布・代謝・排泄などを生体利用率、血中半減期、分布容量、代謝器官、消失経路、代謝産物などの検討により明らかにする。反復投与時には適当な間隔で薬物の血中濃度の測定を行い、薬物動態上の性質を検討する。これにより臨床用量および臨床薬理作用上の特徴とともに、持越し効果の有無あるいは程度についての目安が得られる。

#### 6) 評価

評価は、症状調査表、睡眠調査表、身体検査、一般臨床検査、心電図、脳波、心理作業検査、記憶検査、身体運動機能検査、薬物動態試験などの結果に基づいて行われる。

## 2. 第II相試験

第I相試験の結果よりみて安全であると判定されたときに、第II相試験に進む。第II相試験は、治験薬をはじめて患者に試用して有効性と安全性の瀬踏みを目的とする前期試験と、睡眠効果の確認および至適用法・用量の検討を主とする後期試験に大別される。

### 2-1 前期第II相試験

#### 1) 目的

治験薬を不眠の患者に試用し、その有効性と安全性（副作用）についての観察を行う。

#### 2) 試験担当者および試験施設

不眠患者の臨床に十分な経験を有し、睡眠薬の薬効評価に精通している医師が担当する。また、安全性の保証のために、必要な治療処置や各種の検査が迅速に実施できる施設で行わなければならない。

#### 3) 対象の選択

不眠を主訴とし、常時睡眠薬の投与を必要とする慢性の不眠患者が対象となる。不眠は種々の原因で起こるが、前期第II相試験の段階ではまず精神病および身体的疾患のない患者から始める。治験薬の評価に影響を与えるような併用薬を必要とする患者は原則として対象外であるが、神経症で通常量の抗不安薬の投与を受けている不眠患者を対象としてもよい。ただしその場合、抗不安薬の影響について考慮することを忘れてはならない。以上のような症例で治験薬の有効性と安

全性を確認した後、必要があれば患者対象を拡大する。

年齢・性に関しては、成人の男子あるいは妊娠しておらず、かつ妊娠の計画がない女子を対象とする。

まず、入院患者で開始することが副作用の観察のために望ましい。しかし不眠を訴えるだけの患者が入院していることは少ないので、外来患者も対象として含めてよい。

対象となった患者については、不眠の原因(基礎疾患の有無と種類)、合併症、不眠のタイプ〔たとえば入眠障害、熟眠障害(中途覚醒)、早朝覚醒など〕、不眠の程度や罹病期間、不眠の治療歴、環境要因などの患者特性を明確にしておくべきである。

#### 4) 除外対象

安全性の確保のため、また基礎疾患そのもののもつ影響や併用薬の使用による結果の解釈を紛らわしくしないために、次のような症例は原則として対象から除外する。

- ① 高齢者および小児
- ② 妊娠中および妊娠の可能性のある婦人
- ③ 精神分裂病および躁うつ病の患者
- ④ 器質脳障害の疑いのあるもの
- ⑤ 心、肝、腎、血液などに合併症のみられる患者
- ⑥ 重症筋無力症、緑内障を有する患者
- ⑦ その他主治医が不適當と認めた患者

#### 5) 試験方法

##### a. 用法・用量

第I相試験の結果から適切と判断された用法および用量で投与を開始し、副作用に注意しながら十分な睡眠作用がみられるまで増量する。

##### b. 投与期間

通常1～2週間の投与で、睡眠作用の存在を確認する。なお安全性の確認のためには、この程度の期間では限界があるので、後の段階で長期投与試験を行う。

##### c. 併用薬

他の睡眠薬の併用、および試験の結果に影響を及ぼすと考えられる医薬品、およびアルコール、カフェイン含有飲料の就寝前使用は避ける。向精神薬の昼間投与も避けることが原則であるが、神経症患者に対する抗不安薬の投与のように、基礎疾患の治療のためやむを得ない場合は、試験期間中その用法・用量を変更しない。

##### d. 例数

試験の目的が達成されるに必要な症例数

##### e. 評価

治療に対する患者の反応を評価する基準の選択が重要である。評価は患者の臨床症状(自覚的および他覚的)、社会適応性、身体状態などについて行われる。評価法としては、種々の評価尺度が使用され、臨床検査、副作用調査、ときに依存性形成の有無などが重要な観察項目となる。さらに一部の試験では薬物動態も検討される。

##### (1) 概括評価尺度



概括評価は通常、全般改善度、概括安全度、および有用度の尺度で評価される。全般改善度は一定間隔で評価され、治験終了時には全体を通しての最終的な評価が行われる（最終全般改善度）。この評価は試験者（治験担当医師）と患者の両方で行ってもよい。観察期間における副作用および好ましからざる反応を評価するのが概括安全度である。最終全般改善度と概括安全度を勘案して有用度が評価される。

全般改善度と有用度は5～7段階評価、概括安全度は3～4段階評価がよく用いられる。

## (2) 睡眠調査表

睡眠の状態、覚醒時および日中の状態に関する自覚的評価を、質問表を用いて毎日患者に記入させる。また、患者の質問表調査と問診を参考にして医師が記入する睡眠調査表を利用してもよい。これらの調査表には一般に次のような有効性のパラメータを含める。

- ・睡眠導入時間または寝つくまでの時間
- ・夜間覚醒の回数
- ・早朝覚醒の有無
- ・全睡眠時間
- ・翌朝への持越し効果
- ・睡眠の質（爽快さ、満足度）、夢など

## (3) 生理学的測定

睡眠の質についての客観的評価は、睡眠検査室試験（別項に述べる）によって行われる。

## (4) 一般臨床検査

適切な臨床検査を投与前と投与後、あるいは投与期間中に適当な間隔で施行し、安全性の確認を行う。通常、以下のような検査が行われる。

### ① 身体所見

血圧、体温、心拍数

### ② 血液学的検査

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球分画

### ③ 血液生化学検査

GOT, GPT, ALP,  $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, 血清クレアチニンなど

### ④ 尿検査

蛋白、糖、ウロビリノーゲン

## (5) 副作用

副作用、あるいは副作用かも知れない新たな症状の出現については、その重篤度、持続性、治験薬との関連の可能性、対応策などについて記載が必要である。

重篤な副作用が生じた場合は、その症状、経過、転帰、治療などの詳細を報告する。安全性に疑問が生じた場合には先へ進まず、非臨床試験までも含めて前段階に立ち戻って再検討を行う必要がある。

副作用の見逃しを防ぐために、副作用調査表や副作用項目を加えた自己評価質問表が利用されている。

## 2-2 後期第II相試験

### 1) 目的

十分な計画に基づいて治験薬の有効性と安全性を明らかにするとともに、至適な用法・用量の検討を行う。試験のいくつかは、プラセボあるいは標準薬を対照においた比較試験であることが望ましい。

### 2) 試験担当者

前期第II相試験に準じる。

### 3) 対象の選択

前期第II相試験の結果に基づき、より広い範囲の不眠患者が対象となる。精神分裂病、うつ病、その他の疾患の患者を対象にしてもよい。ただし、比較試験の場合は対象の不均質性が問題になるので、診断分類、患者特性などを明確に規定して対象を選択する必要がある。

#### a. 診断分類

不眠の病因論的分類は必ずしも統一されていないが、できるだけ一般化している概念に従うようにする。米国ではASDC-APSS分類が提案されている。不眠のタイプについても、広く用いられている概念〔たとえば入眠障害、熟眠障害(中途覚醒)、早朝覚醒など〕に従って分類する。

#### b. 年齢, 性

原則として前期第II相試験に準じる。

#### c. 入院, 外来

入院患者、外来患者のどちらでもよい。試験中には環境変化の影響をできるだけ避けるようにする。

#### d. その他の患者特性

その他、不眠の罹病期間、不眠の程度、睡眠薬による治療歴およびその治療効果、心理的背景、環境の影響、基礎疾患や身体的疾患の診断と重症度など、治験薬に対する反応に影響を与える可能性のある要因に配慮する。

### 4) 除外対象

原則として前期第II相試験に準じるが、試験によっては精神分裂病や躁うつ病の患者を除外対象としなくてもよい。

### 5) 試験方法

この段階では、プラセボまたは標準薬を対照におき、1～3用量の治験薬の有効性と安全性を評価する比較試験および用量設定試験が重要である。比較は非盲検でも行われるが、最も望ましいのは二重盲検による比較試験である。比較する治療群の数が多くなる場合は複数回の比較試験が必要となる。

#### a. 対照薬

比較試験の対照薬としては、プラセボまたは標準薬を用いる。標準薬としては、すでに用法・用量が定まり有用性の評価が確立した睡眠薬を選択する。

#### b. 群間比較法とクロス・オーバー法

一般には群間比較法が選ばれることが多い。しかし、睡眠薬の有効性は比較的短期間で判定できる場合がありうるので、薬物の持越し効果に十分配慮すれば、症例数を節約できるクロス・オーバー法も利用できる。

#### c. 用法・用量

前期第II相試験の結果から適切と判断された用法・用量を中心に至適用量を検討する。この目的のためには、治験薬の1～3種類の固定用量につき、標準薬あるいは（および）プラセボを対照においた二重盲検による比較試験の実施が最も有益である。

#### d. 投与期間

投与期間は通常1～2週間である。不眠の程度が日によって変動することを十分に考慮した長さが必要である。対照として標準薬を用いる場合、前治療薬の持越し効果を除外するため、可能であれば1週間程度の休薬期間（wash-out period）を設ける。また、投与中止による睡眠状態の変化、退薬症候、依存性などを観察するため、投薬中止後数日間の観察期間をおくことが望ましい。なお、この段階で別項で述べる長期投与試験を開始してもよい。

#### e. 例数

比較試験の場合には、統計的な解析により妥当な結果を導きだせる例数とする。

#### f. 評価

基本的には前期第II相試験に準じる。

ただし、後期試験ではより客観的な評価が要求されるので、対象の診断や不眠のタイプの分類、患者特性、基準値の観察、症状変化の基準、症状評価尺度、睡眠調査表、臨床検査、副作用のチェックなどについてさらに厳密でなければならない。基礎疾患への影響についても調査する。臨床検査や副作用調査の項目は前期第II相試験の結果に応じて適宜変更、あるいは追加する。

睡眠薬の治療ではしばしば薬物依存の問題が起こりうるので、投与終了後、臨床観察あるいは質問紙法によるチェックをして疑わしき徴候があれば洩れなく報告するようにする。しかし、薬物依存については第II相における短期間の試験だけでは限界があるので、第III相以降の長期投与試験においてさらに十分な調査が必要である。

### 3. 睡眠検査室試験

#### 1) 目的

睡眠検査室での終夜睡眠ポリグラフィ（ポリソムノグラフィ）を中心とする試験は、睡眠薬が睡眠に及ぼす影響を量的ならびに質的に観察・測定することを目的とする。睡眠検査室での試験は、治験薬である睡眠薬の投与期間によって、単回投与試験、短期試験（3～7日）、中期試験（2週前後）、長期試験（4週前後）などに分けられる。一般に単回投与試験ないし短期試験は、治験薬の短期効果、すなわちそれが有効な睡眠薬であるかどうか、およびその医薬品の特性を知ることが目的とし、臨床試験の比較的初期すなわち第I相終了後ないし第II相に行われるのが望ましい。中期試験は、連用時の睡眠薬効果の持続、慣れ、蓄積効果、退薬徴候などを知ることが目的とし、第II相の終わり頃までに行われることが望ましい。また、短期試験あるいは中期試験を行っ

た結果、さらに必要と認められた場合は長期試験を実施する。

## 2) 試験担当者および試験施設

試験担当者は、ポリソムノグラフィおよび睡眠薬評価について十分な経験を有する医師。試験施設は、終夜ポリソムノグラフィを行うことができる施設。

## 3) 被験者

被験者は、不眠をもつが身体的には健康な成人志願者が望ましいが、やむを得ぬ場合には、健常志願者（アルコールあるいは精神神経作用薬物常用者を除く）でもよい。ただし、睡眠が良好な健常志願者を被験者にすると治験薬の睡眠促進効果を観察しにくい場合があるので、なるべく睡眠の不良なもの（たとえば若年者よりも40～60歳の年齢層）を被験者に選ぶなどの工夫を行うことが望ましい。

被験者数は、各試験夜間の諸パラメータにつき統計的な解析により妥当な結果を導きだせる例数とする。

## 4) ポリソムノグラフィ

### a. ポリソムノグラフィ実施時間

通常の終夜睡眠時間帯（たとえば午後11時から午前7時まで）に、睡眠検査室においてポリソムノグラフィを行う。記録時間は試験計画によって異なるが、8時間以上は必要である。

### b. ポリソムノグラフィで記録する生理現象

脳波、眼球運動、頤筋筋電図は必須で、そのほか検査目的により心電図、呼吸曲線、皮膚電気活動、体動などの同時記録を行う。

### c. ポリソムノグラフィによる観察項目

- ・ 入眠潜時
- ・ 入眠後の夜間覚醒回数
- ・ 早朝覚醒（最後の覚醒から記録終了までの時間）
- ・ 睡眠開始後の覚醒時間
- ・ 全睡眠時間
- ・ 睡眠効率
- ・ 睡眠段階に関連した変化

各睡眠段階出現時間、出現率

レム密度、レム活動、レム睡眠潜時など

これらの諸パラメータは、1夜の記録全体について、および1夜のなかの諸時間帯たとえば睡眠3分法（前1/3 中1/3 後1/3）などによって整理する。

## 5) 試験実施方法

短期、中期、長期試験それぞれの試験計画に基づいて投薬を行い、睡眠検査室での検査が行われない日には自宅での睡眠について所定の自己記述を行う。睡眠検査室での検査の際には、自覚的体験、ポリソムノグラフィ、安全性パラメータの検討を行う。

### a. 自覚的体験の観察

臨床試験の項に準じる。

### b. ポリソムノグラフィ

## c. 安全性パラメータの検討

臨床試験の項に準じる。

## 6) 短期試験

## a. 試験計画

治験薬投与前の基準夜値計測のためのプラセボ(P)投与3～4連夜, 続いて治験薬(D)投与3～7連夜, 続いて退薬後の変化(持越し効果, 反跳現象など)観察のためプラセボ(P)投与3連夜の順で, 薬物投与を行う。

治験薬投与前のプラセボ第1夜は, 検査状況に不慣れなための影響(第1夜効果)がある可能性があるため, 集計から除外する(中期, 長期試験についても同じ)。

試験計画を例示すると, 最短期間の計画は

P1 P2 P3 D1 D2 D3 P1 P2 P3 となり, 比較的長いものとしては, たとえば P1 P2 P3 D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 P1 P2 P3 などとなる。

ポリソムノグラフィは試験夜のすべてに行う。

## b. 用量

臨床用量として予想される1用量あるいは2用量

## 7) 中期試験

## a. 試験計画

治験薬投与前の基準夜値計測のためのプラセボ(P)投与3～4連夜, 治験薬投与(D)14連夜, 続いて退薬後の変化観察のためのプラセボ(P)投与3～4連夜の順で, 薬物投与を行う。

ポリソムノグラフィはすべての試験夜に行う必要はなく, たとえば治験薬投与前のプラセボ夜3連夜を基準夜記録とし, 治験薬投与第1～3夜に短期効果観察, 治験薬投与第12～14夜に中期効果観察, 治験薬投与中止後のプラセボ第1～3夜に退薬時変化観察のために行う。上記の諸記録は少なくとも3連夜行う必要がある。また検査室記録をある期間中止した後に記録を行うときには, 被験者を検査室に再順応させるために, 記録夜に先行して1～2夜の再順応措置(電極類を装着して検査室で眠らせるが, 記録は行わない)を行う必要がある。

試験計画を例示すると, たとえば

P1 P2 P3 P4 ~~D1 D2 D3~~ D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 ~~D12 D13 D14~~ P1 P2 P3 P4  
(記録夜, 再順応夜)となる。

## b. 用量

臨床用量として予想される1用量

## 8) 長期試験

## a. 試験計画

治験薬投与前の基準夜値計測のためのプラセボ(P)投与3～4連夜, 続いて治験薬投与(D)28連夜, 続いて退薬症候観察のためのプラセボ(P)投与3～7連夜の順で, 薬物投与を行う。

ポリソムノグラフィは, すべての試験夜に行う必要はなく, たとえば治験薬投与前のプラセボ夜3連夜を基準夜記録とし, 治験薬投与第1～3夜に短期効果観察, 治験薬投与第12～14夜に中期効果観察, 第26～28夜に長期効果観察, 治験薬投与中止後のプラセボ投与第1～3夜, 第5～7夜などに退薬症候観察のために記録を行う。上記の諸記録は少なくとも3連夜行う必

要がある。再順応措置については中期試験の場合と同じ。

試験計画を例示すると、たとえば

P1 ~~P2 P3 P4 D1 D2 D3~~ D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 ~~D12 D13 D14~~ D15 D16 D17  
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 ~~D26 D27 D28 P1 P2 P3 P4 P5 P6 P7~~ となる。

b. 用量

臨床用量として予想される1用量

## 4. 第III相試験

第II相試験までの段階でその治験薬が医薬品として有用である見込みが高いとき、多数の患者を対象とする臨床試験が行われる。これが第III相試験であり、治験薬の有用性が適切な計画に基づく比較試験で実証されることが重要である。

またこの段階で、安全性を確かめ、臨床上問題となる副作用の性質、頻度、対策、依存性の有無などを明らかにするため、長期投与試験が行われる。

### 4-1 比較臨床試験

#### 1) 目的

第II相試験で明らかにされた治験薬の睡眠効果、用法・用量に基づき、対象をより多数の各種不眠患者に拡大して、治験薬の有効性と安全性を適切な対照薬をおいた比較試験によって確認する。比較試験は原則として二重盲検法で実施する。

#### 2) 試験担当者および試験施設

第III相試験は実地臨床に類似した条件下で治験薬の有用性が検討されるため、多施設から選ばれた不眠の治療に経験の深い臨床医によって行われる。

このようなことから、睡眠薬の薬効評価に対する試験担当者の経験、安全対策のための準備状況、治療施設の適切性などについて考慮することが大切である。

#### 3) 対象の選択

第III相試験では、いわゆる不眠症、あるいは神経症性不眠の患者の他に、睡眠薬の服用が必要と思われる種々の患者が対象となりうる。しかし、精神分裂病、躁うつ病、小児、高齢者、脳器質疾患、身体疾患など、特別な注意を必要とする患者を対象にする場合は、別個の試験計画で実施することが望ましい。

基礎疾患や不眠のタイプにおいて異質の集団が試験対象となるので、診断分類を明確にしておく必要がある。

外来患者、入院患者のどちらも対象となる。

#### 4) 除外対象

安全性と薬効評価の妥当性を確保するため、原則として次の患者は除外の対象となる。

- ① 治験薬と同系統の薬物に過敏性のある患者
- ② 妊婦および妊娠する予定のある婦人、および授乳中の婦人

- ③ 特定の薬物に依存性のある患者
- ④ 疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽など著しく睡眠を妨げる症状のある患者
- ⑤ 基礎疾患が急性期または増悪期にあり症状が不安定な患者
- ⑥ 重症筋無力症、緑内障を有する患者
- ⑦ 心、肝、腎、血液、呼吸器などに重篤な合併症のみられる患者
- ⑧ 自動車の運転、危険を伴う機械の操作に従事するもの
- ⑨ その他主治医が不相当と認めた患者

## 5) 試験方法

### a. 対照薬

対照薬が標準薬であるか、あるいはプラセボであるかについては議論のあるところであるが、第Ⅲ相試験ではその治験薬が現実的に有用か否かを判断しなければならないので、標準薬との比較がとくに重要である。場合によっては、標準薬とプラセボの両方を対照におく必要が生じることもある。

対照とする標準薬としては、すでに睡眠薬としての臨床的な評価が確立しており、有効性や副作用に関する情報が蓄積されている睡眠薬が選ばれるべきである。

### b. 比較方法

睡眠障害を対象とする臨床試験では、群間比較法とクロス・オーバー法の両方のデザインが用いられる。

群間比較法は対象患者を多く必要とする問題点はあるが、利点としてデザインが簡単であり、疾患の急性・慢性、患者の治療への到着順などを考慮する必要がないので、わが国では比較的この方法が多く用いられている。

クロス・オーバー法は、患者の背景要因の偏りを考慮する必要がなく、症例数が少なくてもむ点が長所である。しかしこの方法では、治療時期によって治療群に有利不利が生じること、前治療薬の持越し効果が後治療薬の効果に影響を及ぼす場合があること、脱落例が多い場合意味がなくなることなどの問題が起こりうるので、これらの点についての十分な配慮が必要である。

### c. 用法・用量

第Ⅲ相試験においては、第Ⅱ相試験での結果、とくに用量設定試験の結果に基づいて治験薬の用法・用量が決められる。しかし第Ⅲ相試験を始めた段階では、なお個体の反応性に関する情報が不十分であるので、群間比較法の場合は、最初の1週間は固定用量、次週以降は変量という、いわゆる fixed-flexible schedule に従って投与してもよい。その場合の変量は1回くらいが望ましい。

対照とする標準薬の用法・用量の範囲は、承認範囲内にとどまるようにプロトコールを設定せねばならない。また治験薬と標準薬とは、原則として一定の比率で増減するような投与スケジュールを組むべきである。

### d. 投与期間

治験薬投与開始に先立ち、可能であれば、1週間程度の前治療の持越し効果を除去するための休薬期間 (wash-out period) を設ける。また治験薬中止後にも約1週間程度のプラセボ投与

期間を設け、睡眠状態の変化、退薬症候、依存性などを観察することが望ましい。

治験薬の投与期間としては最低2週間が必要である。これは群間比較法、クロス・オーバー法いずれにおいても同様である。

治験薬の安全性については、さらに長期間の治療の結果を検討する必要があるので、治験薬の服用続行を希望する患者を対象に、試験終了後、引き続き長期投与試験に移行することもできる（長期投与試験参照）。

e. 例数

統計的な解析により妥当な結果を導きだせる例数とする。

f. 評価

観察項目、評価法など基本的には第II相試験に準じる。（ただし、精密な検査は省略してもよい）

治験薬の有効性と安全性を総合して有用性を判定するが、その際には除外、中止、脱落、その他不完全症例の取り扱いには十分留意しなければならない。副作用などこの段階までに問題となったものがあれば項目を追加して調査をする。なお、基礎疾患の変化についても必ず評価しておくことが必要である。

また第III相試験では、対照薬との比較において、治験薬の有効な不眠症状のタイプおよび患者特性を明らかにするため、予め治験前に決められた方法によって適切な層別解析を行うことが必要である。

g. 併用薬

他の睡眠薬の併用および睡眠効果を目的とした他の医薬品の併用は行わない。

向精神薬については併用されないことが望ましいが、基礎疾患の治療上必要な場合は、試験期間中の向精神薬の用法・用量を一定にして、変更しないことを原則とする。基礎疾患治療薬についても、試験期間中はなるべく同一薬剤の同一用量の継続とする。

試験期間中はアルコール類の飲用は禁止する。またコーヒー、茶などのカフェイン含有飲料の就寝前摂取は禁止する。

併用薬の使用が薬効の評価に大きな影響を及ぼしたと思われる場合は、コントローラーを含めた症例検討会議で、対象除外とするか、あるいは症例中に含めて層別して効果を検討するかどうかを協議する。

## 4-2 長期投与試験

元来、睡眠は生理現象であるから、睡眠薬は原則として長期投与されるべきものでないと考えられるが、現実には不眠が長期にわたり持続し、そのために睡眠薬の長期服用が必要とされることも少なくない。したがって、新しい睡眠薬の開発を進めるにあたっては、長期投与における安全性の確認がとくに重要である。

長期投与試験は一般に非盲験法により、第II相試験に引き続き、あるいは第III相の比較試験に平行ないし続行して実施される。第II相試験、あるいは第III相試験を担当し、当該治験薬の使用に馴れた担当者として施設で行われることが望ましい。比較試験の対象のうち、試験終了後も服用の継続を



希望する患者につき、適応症例であれば、引き続き長期投与試験の対象にすることができる。この場合、key openしなければ、そのまま二重盲検による長期比較試験に移行することも可能である。また、長期間不眠のみを訴えて、他の点では健康な成人で治験薬の長期投与を希望する志願者を対象とするのも一つの方法であろう。

長期投与試験において調査すべき項目は多いが、最も必要なものは安全性に関する情報である。長期投与によってはじめて出現する副作用があるので、同系統の睡眠薬で起こり得る副作用を参考にして作成した調査表などを利用して、副作用の発現時期、性質、重篤度、頻度、対策などに関する正確な情報を得ることが必要である。また、試験期間中、アルコール飲料を摂取したり、他の医薬品を併用した例があれば、好ましくない相互作用がなかったかどうかを調査する。

睡眠薬でとくに問題となるのは薬物依存と耐性の発現であり、これは長期投与によってはじめてその有無と性質が明らかになることが多いので、用量の増加傾向、退薬症候の有無など、必要な調査項目を組みこんでおく。その際、質問表を利用してもよい。

ある種の睡眠薬は、単に睡眠障害の改善のために使用されるだけでなく、酩酊感、多幸感などを得るために使用され、社会的乱用を起こす可能性があることは周知の事実である。この予測は一般にはなかなか難しいであろうが、長期投与にあたって、このような現象の発生にもとくに留意すべきであろう。

用量は一般の臨床に用いられるレベルにすべきである。

投与期間は通常3～6ヶ月、あるいはそれ以上である。ただし、症状が軽快してきた場合には、個々の患者についてはつねに睡眠薬の減量、中止の可能性を模索すべきであるので、治験のために依存性を却って形成することのないよう配慮しなければならない。長期投与の安全性は市販後の第IV相試験においても引続き追跡されることが望ましい。

必要な症例数は必ずしも一定しない。長期投与試験からの有益な情報は、単一の試験よりもむしろ数多くの試験から得られる。

## 5. 第IV相試験

第IV相試験では、市販後の臨床使用の結果から医薬品の有用性及び安全性を確認し、本来の臨床目標についてその有用性を評価する。

一般に、医薬品の長期使用による経験が重要であり、いくつかの睡眠薬が数ヶ月または数年以上にわたって多数の患者に使用されている現状を考慮すれば、6～12ヶ月にわたる前向き (prospective) 研究によって、以下のような諸問題に関する客観的な資料を得るように努力すべきである。

### 1) 効果の持続性

継続使用の間、効果が維持されるか否か。もし維持されるならば、持続効果を確実にするために、用量を上げる必要があるか否か。

### 2) 安全性

① 依存性を形成するか否か。過去の資料によれば、治療量の2倍以上を1～3ヶ月以上、あるいは治療量を数ヶ月以上連用している場合には、依存性形成の可能性がある。

② 退薬症候についてなんらかの特徴があるか、その発生頻度、重症度は服薬の長期化とともに

上昇するか否か。

③ 新規な副作用が長期服薬中に発生するか否か。

④ 他の医薬品、あるいはアルコール飲料によって好ましくない相互作用が出現するか否か。

以上の問題は、医薬品の真のプロフィールを決めるにあたって重要である。

なお、小児、高齢者、妊婦などに使用された場合があれば、あるいは高度の認知機能や運動機能を要求されるような日常生活の諸場面（機械の操作、自動車の運転など）で使用された場合があれば、有効性と安全性に関する資料として集積してゆくことが望ましい。

また、睡眠薬は多幸感、酩酊感等を求めた乱用など、本来の治療目的以外の目的で使用されることが少なくない。このような非医療的乱用の有無についても関連する情報を集めるように努力し、現実に社会問題が起こっている危険性があるときには、その医薬品の有用性について再度検討すべきである。

## IV 効能・効果の記載

本ガイドラインに基づき臨床試験を実施し治験薬の有効性が確認された場合、その効能・効果の記載は標準的には「不眠(症)」とするのが適当である。

なお、治験薬の薬効の範囲や適応患者に特徴があれば、有用性が証明された効能・効果について「……における（に伴う）不眠」と記載することもできる。

## V 外国臨床試験データの受入について

新しい医薬品の製造（輸入）承認申請にあたっての外国で実施された臨床試験データの取り扱いについては、昭和60年6月29日薬発第660号薬務局長通知にその受入の方針が明らかにされている。睡眠薬に関しても、その通知に示された要件および留意点に適合するものであれば、治験薬の有効性、安全性についての貴重な情報として活用されるべきである。またこのような外国臨床試験データの受入れは、臨床試験の規模が必要以上に大きくなることを防ぎ、不必要な試験の重複を避けるという倫理的観点からも重要である。

しかし一方において、向精神薬を含む医薬品の有効性と安全性の評価については、人種間の遺伝的要因の差異、学派や国による診断基準や診断分類の相違、あるいは環境的・文化的要因による医療実態の相違などが無視し得ない影響を及ぼす場合のあることが知られているので、なお慎重な配慮が必要である。このようなことから現段階では少なくとも、第I相における薬物動態試験、第II相における用量設定試験、短期ないし中期の睡眠検査室試験、および第III相における比較臨床試験については、原則として国内で実施された臨床試験のデータが申請資料として必要である。

# 睡眠薬ガイドライン

## 解 説

\*

北里大学医学部教授 三浦 貞則

本ガイドラインでは「睡眠薬」を、いわゆる不眠症、および種々の原因による不眠の治療のため就寝前投与で用いられる医薬品、と定義している。

これらの医薬品の中には、睡眠薬としてだけでなく、麻酔薬、抗不安薬、抗てんかん薬などの効果を持つものもありうるが、不眠の治療以外の効果については、臨床試験の方法論にかなりの相違があるので、ここでは取扱っていない。ただし、「麻酔前投薬」や「検査前投薬」の効果に関する臨床評価方法については、このガイドラインを準用できると思われる。

### 1. 対象患者について

不眠はさまざまな原因によって生じ、いろいろなタイプがあるが、そのすべてが睡眠薬の治療対象になるわけではない。睡眠時無呼吸による不眠のように睡眠薬の使用が禁忌となるものもあるので、不眠の鑑別診断がまず基本的に重要である。また、臨床試験では対象患者の特性を明確にしておく必要があるので、どのような診断分類を用いるかに留意する。

不眠患者の鑑別診断にあたっては、精神医学的診断、器質的（身体的）要因の診断が重要であるが、各患者の、①通常の睡眠習慣、②睡眠に関する具体的な訴え（ねつきが悪い、眠りが断続的で熟睡できない、朝早く目が覚めてしまう、など）、③就寝時の習慣、④起床スケジュール、⑤処方薬や常用薬、⑥アルコールの使用、などの情報を得ておくことが望ましい。

不眠の病因論的分類は必ずしも統一されていないが、できるだけ一般化している概念に従うことが望まれる。国際性が高いと思われるものに、ASDC-APSS(1979)、NIH(1983)、DSM-III-R(1987)などの分類がある(表1～3)。また、不眠のタイプについても広く用いられている概念、たとえば入眠障害、熟眠障害（あるいは中途覚醒）、早朝覚醒など、に従って分類する。

睡眠薬処方の主たる適応は、慢性、長期持続性の不眠であり、病因別では、神経症やうつ病による不眠、および精神生理学的不眠が圧倒的に多い。臨床試験においても、通常、これらの不眠患者が主な対象となる。

\* 医薬品研究, Vol. 21, No. 1 (1990) より。

表1 ASDC-APSSの不眠の分類

1. 精神生理学的反応としての不眠 一過性の不眠および持続性の不眠
2. 精神科的疾病に伴う不眠 神経症, 躁うつ病, 精神分裂病など
3. 薬物やアルコールに関連した不眠 睡眠薬やアルコールの習慣的使用の中断時など
4. 睡眠中の呼吸障害による不眠 睡眠時無呼吸に伴う不眠など
5. 睡眠中に起こる四肢のミオクローヌスや不随意運動による不眠
6. 内科疾患, 中毒症, 環境条件などによる不眠
7. 小児期から始まる慢性の不眠
8. その他の原因不明の不眠
9. その他の不眠に関連する不眠 短時間睡眠の健康者, 不眠を訴えながらも実際はよく眠っている人などの場合など

睡眠障害センター会議 (ASDC)・国際睡眠学会 (APSS), 1979

表2 NIHの不眠の分類

1. 一過性不眠 期間: 1~7日間 原因: 急性のストレス状況, 出来事 (不安, 旅行, 外科手術など)
2. 短期不眠 期間: 3週間以内 原因: 仕事や家庭生活のやや長く続くストレス (死別, 失業, 騒音環境, 病気など)
3. 長期不眠 期間: 3週間以上 原因: ①精神疾患 (神経症, 躁うつ病, 精神分裂病など) ②身体疾患 (種々の内科疾患, 睡眠時無呼吸, 夜間ミオクローヌスなど) ③アルコール症, 薬物依存 ④概日リズムの乱れ, 交代勤務に伴う不眠, 睡眠相前進症候群, 睡眠相遅延症候群 ⑤精神生理学的不眠 (神経質症性不眠)

NIH, 1983

表3 DSM-III-Rの不眠性障害の分類

不眠性障害*
307.42 他の精神障害 (非器質性) に関連した不眠 大うつ病, 全般性不安障害, 不安気分を伴う適応障害, または強迫性人格障害などに関連するもの
780.50 既知の器質性因子に関連した不眠 身体疾患 (例 睡眠時無呼吸, 関節炎), 精神活性物質常 用障害 (例 アンフェタミン依存), または投薬 (例 抗 浮腫剤の長期使用) と関連があるもの
307.42 原発性不眠 (primary insomnia) 他の精神障害や既知の器質性因子によらないもの

\* 不眠性障害についての定義の記載がある

米国精神医学会, 1987

## 2. 睡眠薬の臨床評価の要点

有効性評価の基礎となるのは、その治験薬の入眠効果と睡眠持続効果に関する情報である。また、翌日の精神活動への影響についての情報も必要である。この目的のため一般に、患者が記入する質問表、あるいはその質問表と問診を参考にして医師が記入する睡眠調査表が利用されている。これらの調査表に含まれる有効性のパラメータは、睡眠導入時間(寝つくまでの時間)、夜間覚醒の回数、早朝覚醒の有無、全睡眠時間、翌朝への持越し効果、睡眠の質(爽快さ、満足度)、夢などである。

これらの効果は対象患者の自覚的評価によらざるをえない面が大きい。可能な限り、ポリソムノグラフィなどによる客観的評価の裏付けも得ておくべきであろう。

安全性の評価については、他の治験薬に関する臨床試験の場合と同じように、副作用あるいは副作用かも知れない新たな症状の出現、一般臨床検査などについての情報が重要である。副作用の見逃しを防ぐために、副作用調査表や副作用項目を加えた自己評価質問表が利用されている。なお、睡眠薬の副作用のうち最も頻度が高いのは昼間の作業能率の低下(認知や精神運動機能の障害)であるので、この点についてはできるだけ詳細な調査が必要である。

その他、睡眠薬については、薬物依存(耐性や退薬症候)、反跳性不眠(睡眠薬の中止や減量による一時的な睡眠障害の増悪)、薬物相互作用(アルコール、その他の中枢作用薬)などの問題がある。臨床試験の段階に応じて、あるいは試験の目的に応じて、適切な試験計画と調査法による評価が必要となる。

## 3. 臨床試験の進め方の要点

睡眠薬の臨床試験の進め方は他の医薬品の場合と基本的には同じである。総論的な事項については「新医薬品の臨床評価に関する一般指針(案)」を参照せられたい。また、臨床試験の実施にあたっては、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」にも示されているように、被験者の安全と人権の保護のための倫理的配慮がなければならない。

### 1) 第I相試験

第I相試験の実施にあたっては、それに先立って非臨床試験の資料を十分に検討し、ヒトにおける有効性や安全性を予測しておく必要がある。非臨床試験がどの程度まで進んでいなければならないかどうかを一律に決めることは困難であるが、おおまかには「新医薬品の臨床評価に関する一般指針(案)」に準じてよいと思われる。ただし、睡眠薬の場合は第I相試験の実施前に依存性試験が終了していることが望ましい。

被験者は原則として健常成人男子志願者とする。場合によっては、不眠のある身体的に健康な男子志願者(不眠があっても、その程度が健康や社会生活に悪影響を及ぼすほどではなく、また睡眠薬の服用を常時必要とするほどでもないもの)を被験者としてもよい。ただし、このような例では不眠のない被験者に比し副作用や大量投与における忍容性に差のあることがある。

単回投与試験は朝の投与で行うのが一般的である。臨床推定用量あるいはそれを越す用量まで漸次増量する。反復投与試験の場合は就寝前に投与し、臨床で予想される用量を少なくとも1週間継続する。また、投与中止後2~3日間の観察期間をおく。得られた結果の的確な判断のため

にも、対照をおいた試験（盲検試験を含む）であることが望ましい。その際、治験薬と対照薬の例数は必ずしも一致させなくてもよい。

試験に必要な観察項目や検査項目がガイドラインに例示されているが、プロトコールは画一的なものではない。非臨床試験の成績などを参考にして、その治験薬につき必要にして十分な項目を決定する。

血中濃度、用量・代謝能関連、排せつなどの薬物動態学的検討もこの段階で実施する。ヒトにおける有効性、安全性検討の基礎データとして極めて有用である。代謝産物の詳細な同定など初期の段階では技術的困難を伴う試験は、第Ⅱ～Ⅲ相の段階でよい。

## 2) 第Ⅱ相試験

睡眠薬の場合も、治験薬をはじめ患者に投与して漸踏み的に有効性と安全性を検討する前期試験と、睡眠効果を確認し、至適用法・用量を検討する後期試験に大別されている。

### a. 前期第Ⅱ相試験

前期試験の段階では対象選択にとくに慎重を要する。不眠の患者とはいっても、身体疾患のある患者、精神疾患（精神分裂病、うつ病など）のある患者などは除外する。最初は精神生理学的不眠とか神経質症性不眠と呼ばれるタイプの慢性不眠患者が安全である。神経症の不眠患者を対象にしてもよいが、抗不安薬の投与を受けている場合はその影響について考慮する。入院患者が一番望ましいが、不眠だけで入院する患者は減多にいないので、結局は外来通院患者が主たる対象となる。

試験方法の基準はガイドラインに記載されている。前期試験の段階でどの程度の例数が必要かが問題になるが、ただむやみに例数だけを増やせばよいというわけではない。的確な判断がはやくできるような効率のよい試験計画で実施し、必要とあればなるべく短期間のうちに後期試験へ移行できることが、患者の人権保護にも通じると思われる。

### b. 後期第Ⅱ相試験

後期試験では対象がより広範囲となる。精神分裂病やうつ病の不眠も対象になりうるが、それぞれにとって適切な別の試験計画で実施する。至適用法・用量を検討する比較試験では、診断分類、不眠のタイプ、患者特性などにつきできるだけ均質な対象を選択する。

比較試験は原則として二重盲検試験で実施する。群間比較法でもクロス・オーバー法でもよいが、一般には前者が選ばれることが多い。症例数が多くなるが、持越し効果の問題がないのですっきりしている。睡眠薬の場合は、治験薬の1～3種類の固定用量の比較だけではなく、プラセボ（あるいは標準薬）の対照をおいたほうがよい。プラセボの使用については、対象患者の種類にもよるが、これまでの比較試験の成績などからも、倫理的問題を含め容認されたいと思われる。

## 3) 睡眠検査室試験

睡眠薬の臨床効果の判定は、翌朝の患者の自己申告に基づかなければならないことが多いので、情報の信頼性が常に高いとは限らない。また、治験薬による睡眠が正常の睡眠と比べて質的に差があるかどうかを検討する必要がある。この目的のため、終夜睡眠ポリグラフィを中心とする睡眠検査室試験が行われている。

睡眠検査室試験は治験薬の投与期間によって表4のように分けられる。短期試験（ないし単回

表4 睡眠検査室試験の種類

試験	睡眠薬投与期間	実施時期
1. 短期試験 単回投与試験	3～7日	第I相終了後～第II相
2. 中期試験	2週前後	第II相
3. 長期試験	4週あるいはそれ以上	第II相～第III相

投与試験)は、治験薬の短期効果、すなわちそれが有効な睡眠薬であるかどうか、その特性はどうかを知ることが目的である。中期試験は、治験薬連用時の睡眠効果の持続、慣れ、蓄積効果、退薬症候などを検討するために施行する。長期試験は、短期試験あるいは中期試験を実施した結果、さらに長期投与による詳細な検討が必要になる場合に行われる。

わが国の現状では睡眠検査室試験を実施できる施設がまだ限られているが、この分野についての関心が次第に広がりつつあると思われる。

被験者は健常成人志願者でよいが、中期や長期の試験では試験期間が長くなり、よく眠れている人を対象にする場合は問題となる。したがって、なるべく睡眠が不良な人、あるいは若年者よりも40～60歳の年齢層の身体的に健康な志願者を選択するなどの工夫が必要である。諸パラメータの解析のためにも、例数としては、通常、一つの試験につき8～12例が必要である。

終夜睡眠ポリグラフィは終夜睡眠時間帯(たとえば午後11時から午前7時まで)に実施し、記録時間は8時間以上必要である。標準的な記録項目、観察項目、試験スケジュールなどについては、ガイドラインにかなり具体的な記載がある。

#### 4) 第III相試験

この段階では、試験の対象をさらに拡大して、治験薬の臨床的有用性の最終的な確認が行われる。これには比較試験と長期投与試験がある。

いわゆる不眠症や神経症性不眠の他に、精神分裂病、うつ病などの精神疾患に伴う不眠、さらには老年者の不眠、身体疾患に伴う不眠なども対象となりうる。しかし、特別な注意が必要な患者を対象にする場合は別個の試験計画で実施する。

比較試験は二重盲検法で実施するのが原則である。対照には標準薬をおく。標準薬として、歴史の古い睡眠薬(ベンゾジアゼピン系であればニトラゼパムなど)が選択されることが多いが、最近では、比較的新しいものの中にも、かなり広く使用され、情報が十分に蓄積している睡眠薬が少なくないので、もっと実情に即した標準薬の選択が行われてしかるべきであろう。

用量の設定については、後期第II相の用量設定試験の結果を踏まえた慎重な検討が必要である。試験計画の上でとかく問題になるのはこのあたりである。投与期間は、通常、2週間でよいが、治験薬中止後も1週間程度のプラセボ投与期間を設け、睡眠状態の変化、退薬症候、依存性などを観察することが望ましい。その他の試験計画、試験方法は後期第II相の比較試験と基本的に同じであるが、第III相の場合は、より実際の臨床に近い方法がとられるべきであろう。

長期投与試験は安全性の確認が主目的である。投与期間として概ね3～6か月間であるので、対象は長期投与の必要な慢性不眠の患者とする。あるいは、長期間の不眠以外の点では健康で、

治験薬の長期服用を希望する成人志願者でもよい。

薬物依存、耐性、薬物相互作用など、長期投与試験ではじめて明らかになりやすい問題については、必須の調査項目とする。

#### 5) その他

ガイドラインには第IV相試験についての指針も記載されている。睡眠薬の場合、薬物依存、耐性、薬物相互作用などについての情報がとくに重要であるので、この段階においても、前向き (prospective) 研究などによる客観的評価の必要性があるであろう。また、睡眠薬は多幸感や酩酊感を求めた乱用など、本来の治療目的以外の目的で使用されることが少なくない。したがって、このような非医療的乱用についての情報を集める努力が必要である。

申請にあたっての効能・効果の記載は、標準的には「不眠(症)」とするのが適当である。なお、薬効の範囲や適応患者に特徴があれば、有用性が証明された効能・効果について、たとえば「精神分裂病における不眠」、「うつ病における不眠」などの記載も可能である。

ガイドラインの最後に、外国臨床試験のデータの受入れに関連して、国内で原則として実施すべき臨床試験の種類が呈示されている。