

201034070A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

# 睡眠障害治療薬の 臨床試験及び 評価方法のあり方に 関する研究

平成22年度

総括・分担研究報告書

平成23(2011)年 3月

研究代表者 三島 和夫

National  
Institute of  
Mental Health  
National  
Center of  
Neurology and  
Psychiatry

厚生労働科学研究費補助金

医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

睡眠障害治療薬の臨床試験及び評価方法の  
あり方に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成23（2011）年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

睡眠障害治療薬の臨床試験及び評価方法のあり方に関する研究	-----	1
------------------------------	-------	---

主任研究者 三島 和夫

## II. 資料

睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン (案)	-----	19
--------------------------	-------	----

## III. 分担研究報告

1. 臨床薬理学から見た睡眠薬の依存問題	-----	35
----------------------	-------	----

石郷岡 純

2. 日本語版不眠重症度評価表 (insomnia severity index) の有用性と妥当性 に関する研究	-----	39
--	-------	----

井上 雄一

3. 睡眠医療及び臨床試験の推進のための課題提出	-----	49
--------------------------	-------	----

大川 匡子

4. ベンゾジアゼピンの依存形成性 — 1,4-及び1,5-ベンゾジアゼピンの比較研究	-----	63
--	-------	----

大熊 誠太郎

5. 不眠症の臨床評価方法のあり方に関する検討 (客観的評価指標)	-----	71
-----------------------------------	-------	----

清水 徹男

6. 不眠症治療薬の臨床開発の現状と対処課題の検討	-----	77
---------------------------	-------	----

中林 哲夫

7. 睡眠関連運動障害における睡眠薬の臨床評価方法に関する提言	-----	81
---------------------------------	-------	----

平田 幸一

8. 過眠症における治療薬開発試験のあり方に関する検討	-----	85
-----------------------------	-------	----

本多 真

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	89
--------------------	----

V. 研究成果の刊行物・別刷	91
----------------	----



# I . 総括研究報告

## 睡眠障害治療薬の臨床試験及び評価方法のあり方に関する研究 総括研究報告書

主任研究者	三島和夫	国立精神・神経医療研究センター精神生理研究部
分担研究者	石郷岡純	東京女子医科大学医学部精神医学教室
	井上雄一	財団法人神経研究所附属睡眠学センター
	大川匡子	滋賀医科大学睡眠学講座
	大熊誠太郎	川崎医科大学薬理学教室
	清水徹男	秋田大学大学院医学系研究科病態制御医学分野精神科学講座
	中林哲夫	国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター臨床研究支援室
	平田幸一	獨協医科大学医学部神経内科
	本多 真	東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野

研究要旨 不眠症は日本人においても極めて有病率の高い疾患である。現在の不眠症治療薬の主体はベンゾジアゼピン系薬剤及びノンベンゾジアゼピン系薬剤であるが、今後はオレキシン、ヒスタミン、セロトニン、メラトニンなど睡眠・覚醒調整に関わるアミン・ペプチド受容体を標的とした薬剤の開発が進むものと考えられる。そこで本研究では、睡眠薬の開発と臨床試験を支援するため、最新の睡眠科学、睡眠医療の成果に立脚した新たなガイドラインの策定を目的とした。国際共同治験の推進及びドラッグ・ラグの解消を通じて睡眠薬の国内医療への円滑な導入を図るために、日米EU医薬品規制調和国際会議ガイドライン、米国医薬食品局及び欧州医薬品審査庁の見解と同局から発出された既存の臨床評価ガイドラインも精査し、米国国立衛生研究所の臨床試験登録データベース、公表論文等も活用することで、国際基準に準じたガイドラインの策定をめざした。これらの作業を通じて新たに「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を策定した。

### A. 研究目的

日本人の約20%は何らかの不眠症状を有し、5~6%は慢性不眠症に罹患しているとされる。睡眠薬は処方箋発行数のきわめて多い薬剤の一つであり、2005~2007年日本の一般人口での3ヶ月処方率は2.9~3.7%と試算され、一貫して増加を続けて

いる。近年では依存形成の強いバルビタール系薬剤の需要は低下し、治療薬の主体はベンゾジアゼピン系薬剤及びノンベンゾジアゼピン系薬剤(ゾピクロン、ゾルピデム)に移行している。さらに、現在臨床試験が進められている睡眠薬候補物質としては、少数のベンゾジアゼピン受容体アゴ

ニスト、GABA-A受容体モデュレーターがあるもののGABA-A受容体作動薬の開発トレンドはすでに終了し、オレキシン、ヒスタミン、セロトニン、メラトニンなど睡眠覚醒調整に関わるアミン・ペプチド受容体を標的とした薬剤の開発と臨床試験にシフトしている。

また、今後の睡眠薬開発では、主たるユーザーである50歳以上の中高年層における安全性の担保も重要な課題である。これらの年齢層では睡眠構造の生理的な加齢変化や活動性の低い生活スタイル等により不眠症状が遷延しやすい。その結果、睡眠薬の長期服用が必要となるケースが多いが、既存の睡眠薬はリスクベネフィット比が不良であることがメタ解析等で明らかにされている。また、認知症や発達障害など睡眠障害の発現率が高いにもかかわらず有効な治療法が開発されていない疾患も数多い。

今後これらの臨床的ニーズを満たす効果的な睡眠薬の開発と臨床試験を支援するため、科学的根拠に基づいた効果的な評価指針を策定する必要がある。国内では、昭和63年に策定された「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」があるが、策定以来20年以上が経過し、この間に不眠症の臨床病態研究が進み、診断基準及び睡眠脳波判定法の改訂がなされた。また、国内の臨床試験及び医薬品審査体制の整備が進むなど新薬の開発環境も大きく変化した。すでに国内においても新規作用機序を有する睡眠薬が上市されている。このような状況を鑑みて、現在の臨床試験のあり方についても試験デザインや判定基準を含めて抜本的な見直しが必要となっている。そこで本研究では、最新の睡眠科学、睡眠医療の成果に立脚した新規睡眠薬の臨床試験に向けた新たな臨床評価ガイドラインの策定を行うことを目的とした。

## B. 研究対象と方法

当該ガイドラインの開発にあたっては、特定の医薬品の開発のみに寄与することがないように配慮する必要があること、行政上の目的を十分に把握した上で研究を推進する必要があることから、国の指定研究として研究を遂行した。研究班員についても、日本睡眠学会等関連諸団体の責任ある立場の者から構成し、日本の医学界の現状を踏まえたガイドライン策定をめざした。また、医薬品医療機器総合機構及び厚生労働省の担当者等との意見交換を十分に行之ながら進めた。

本研究では、いわゆる開発相の概念でいうところの非臨床試験から第IV相試験に至るまでの各試験段階において必要とされる臨床評価方法、試験デザインに関する問題点を抽出し、睡眠医学の最新のエビデンスに立脚して改訂を図った。また、国際共同治験の推進、ドラッグ・ラグの解消を通じて睡眠薬の国内医療への円滑な導入を図るために、日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH) ガイドライン、海外の臨床評価ガイドラインや規制当局の見解も精査し、国際基準を満たすガイドラインの策定をめざした。特に、主要3極のうち米国そして欧州連合における医薬品開発の考え方を担握するために、米国医薬食品局(US Food and Drug Administration; FDA) 及び欧州医薬品審査庁(European Medicines Agency; EMA) から公表されている以下の臨床評価ガイドラインについて調査した。

1. Guidelines for the clinical evaluation of hypnotic drugs (U.S. Department of Health and Human Service. Food and Drug

Administration).

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071711.pdf>, 1977.

2. Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia (European Medicines Agency).  
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/1627409en.pdf>, 2009.
3. 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン（昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知）.  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0514-2n.pdf>, 1988.

また、米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health; NIH) の臨床試験登録データベース (ClinicalTrials.gov)、International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 等を利用して、現在実施中及び実施予定の臨床試験についても調査した。これらの作業を通じて、睡眠薬開発に際して効果的な臨床試験を推進するための国内向けガイドラインを策定した。

### C. 結果

FDAガイドライン（1977年度版）、EMAガイドライン（2009年度版）、旧国内ガイドライン（1988年度版）の比較検討の結果を資料1に示した。既存ガイドラインのレビューをもとに、新ガイドライン(案)（以下単に、“ガイドライン”と表記する）の内容構成を次表のように設定し、項目別に検討を進めた。これらの作業を通じて「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を策定した。詳細については本研究報告書の巻末にある資料をご参照いただきたい。

#### 非臨床試験

1. 効力を裏付ける試験
2. 安全性試験
3. 薬物動態試験

#### 臨床評価方法

1. 睡眠薬の臨床試験デザインに関する基本的考え方
2. 対象集団（除外診断及び高齢者）
3. 必要な被験者数
4. 試験実施医療機関
5. 有効性評価
6. 安全性評価
7. 併用薬及び併用両方の設定
8. 被験者背景情報の記録
9. 小児集団

#### 臨床試験

1. 臨床薬理試験
2. 探索的試験
3. 検証的試験
4. 長期投与試験
5. 製造販売後調査
6. 製造販売後に考慮すべき臨床試験

薬剤開発を目的とした臨床試験は、一般的に開発相の概念により臨床試験が分類され、第 I 相、第 II 相、そして第 III 相等で区分される。しかし、ICH E8 ガイドライン（臨床試験の一般指針について：平成 10 年 4 月 21 日付医薬審第 380 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）では、臨床試験の分類として開発相による区分は必ずしもふさわしくなく、目的による分類が望ましいとされていること、ICH E9 ガイドライン（「臨床試験のための統計的原則」について：平成 10 年 11 月 30 日付医薬審第 1047 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）ではこの分類が使用されていないことも勘案し、本ガイドラインでは各



試験の目的と位置付けをより明確にするために、各相試験については臨床薬理試験、探索的試験及び検証的試験として分類した。

#### D. 考察

本ガイドラインは、「睡眠薬」として開発される新医薬品の有効性及び安全性を検討するため、臨床試験のデザイン、実施、臨床評価等について現時点で妥当と思われる方法とその一般的指針をまとめたものである。本ガイドラインに準拠することにより、臨床試験を科学的かつ倫理的に行い、質的向上が図られ、国際的にも一定の評価が得られることが期待される。

睡眠薬の臨床試験に関する既存のガイドラインとしては「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（昭和63年7月18日付薬審1第18号 厚生省薬務局審査第一課長）があるが、通知されてから既に20年以上の年月が経過している。この間に、新たな作用機序をもつ薬剤が開発されるとともに、臨床試験を行う上での国内体制の整備、臨床試験に関する知識の普及、規制当局における医薬品審査体制の整備、GCP (Good Clinical Practice) の改正等、新薬の開発環境も大きく変化した。これらを踏まえて、今回のガイドライン改定を行った。ガイドラインの作成に当たっては以下のことに留意した。第一に、今後、国際共同治験が増加する実状に対応すべく、ICHや海外規制当局の既存ガイドライン等をレビューし、国際基準に準じたガイドラインの策定を心がけた。第二に、臨床試験のデザインや実施方法について、実行可能性にも配慮しつつ具体的に記載した。治験薬の効能効果が科学的に妥当な方法で検証されるようデザインを設定した。とりわけ本ガイドラインではプラセボ対照試験の必要性を明確に定義した。ICH E10 ガイ

ドラインでも指摘されている通り、非劣性試験又は同等性試験は無効同等の可能性が排除できないため、治験薬の有効性を確定することが困難となる問題があることから、睡眠薬の開発においてもプラセボ対照試験が必要であると考えられた。不眠症状の有効性評価には患者の陳述に基づく主観的評価と、ポリソムノグラフィによって睡眠構造の改善をみる客観的評価に分けられる。本ガイドラインでは、非臨床試験、臨床薬理試験から長期投与試験に至る各開発相において主要となる評価項目及び評価方法が明確になるように心がけた。不眠症の本質的な問題は不眠症状に加えて日中の機能障害が併存することであることが指摘され、診断基準にも反映されている。そのため、本ガイドラインでは有効性評価指標の一つとして不眠による“翌日の心身機能”についても言及した。本ガイドラインを参考に適切な評価指標を選択することにより治験薬の臨床的ターゲットを明らかにする効果的な臨床試験が実施できるものと期待される。

安全性評価については、治験における一般的な評価に加えて、安全性プロファイルとして重要な有害事象（各種受容体への作用等、治験薬の作用機序に関連した有害事象）、及び、不眠症治療において注目すべき有害事象について複合的に評価する必要性を提示した。不眠症治療において注目すべき有害事象としては、1) 神経系障害及び精神障害に関連する有害事象、2) 治験薬の中止に関連した有害事象及び依存性、3) 認知機能への影響、4) 内分泌機能への影響、を挙げた。いずれの有害事象も睡眠薬が上市された後に実地臨床においてリスク-ベネフィット比に直結する事項であり、臨床試験において事前に十分にリスク評価がなされることが望まれる。

本研究班では、睡眠薬の開発に際して実施する臨床試験で考慮すべき事項について、現時点で得られた情報をもとに睡眠医学、臨床及び基礎薬理学、臨床研究支援の各立場の専門家によるコンセンサス形成をめざした。ただし、睡眠障害の臨床的及び基礎的研究は今後も急速に進行することが予想され、新しい検査法や治療法が導入される時点において、本ガイドラインも適宜改訂されるべきである。また、本ガイドラインの運用に当たっては、合理的な根拠がある場合、必ずしもその内容に拘ることなく柔軟な対応が望まれる。

本ガイドラインに際して引用した臨床試験に関する ICH ガイドラインは以下の通りである。

- E7: 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について(平成 5 年 12 月 2 日付薬新薬第 104 号 厚生省薬務局新医薬品課長通知) 「ICH E7: 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集 (Q&A) について (平成 22 年 9 月 17 日付事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課)
- E8: 臨床試験の一般指針について (平成 10 年 4 月 21 日付医薬審第 380 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
- E9: 「臨床試験のための統計的原則」について (平成 10 年 11 月 30 日付医薬審第 1047 号 厚生省医薬安全局 審査管理課長通知)
- E10: 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について (平成 13 年 2 月 27 日付医薬審第 136 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- E11: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて (平成 12 年 12 月 15 日付医薬審第 1334 号 厚生省

医薬安全局審査管理課長通知)

- ・ 医薬品の臨床薬物動態試験について (平成 13 年 6 月 1 日付医薬審第 796 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
  - ・ 薬物相互作用の検討方法について (平成 13 年 6 月 4 日付医薬審第 813 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- 国際共同治験に関する基本的考え方について (平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査第 0928010 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

## E. 結論

睡眠薬の開発と臨床試験を支援するため、最新の睡眠科学、睡眠医療の成果に立脚した「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を策定した。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### G-1) 論文発表

1. Abe Y, Mishima K, Kaneita Y, Li L, Ohida T, Nishikawa T, Uchiyama M: Stress coping behaviors and sleep hygiene practices in a sample of Japanese adults with insomnia. *Sleep and Biological Rhythms* 2011; 9: 35-45.
2. Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E: Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life. *Sleep Med.* 11(5):452-7. 2010.05
3. Inoue Y, Hirata K, Kuroda K, Fujita M, Shimizu T, Emura N, Uchimura N, Kagimura T, Sha K, Nozawa T: Efficacy and safety pramipexole in Japanese patients with primary restless legs

- syndrome: A polysomnographic randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sleep Med 11: 11-16, 2010.
4. Shibasaki M, Kurokawa K, Mizuno K, Ohkuma S: Up-regulation of Ca(v)1.2 subunit via facilitating trafficking induced by Vps34 on morphine-induced place preference in mice. Eur J Pharmacol. 651: 137-145, 2011.
  5. Shimada M, Miyagawa T, Kawashima M, Tanaka S, Honda Y, Honda M, Tokunaga K. An approach based on a genome-wide association study reveals candidate loci for narcolepsy. Hum Genet 128:433-441, 2010.
  6. 三島和夫, 中林哲夫: 睡眠薬の臨床評価方法のあり方について. 臨床精神薬理 2011; 14: 445-452.
  7. 三島和夫: 日本における向精神薬の処方実態 -ベンゾジアゼピン系薬物を中心に-. 医学のあゆみ 2011; 236: 968-974. 三島和夫: 高齢者の睡眠とその障害. 治療 2011; 93: 205-211.
  8. 今井 眞、大川匡子: 第1部睡眠障害臨床の基礎知識 3. 睡眠のDSM診断とICSD診断. 臨床精神医学 39: 509-515、2010.
  9. 宮崎総一郎、加根村 隆、大川匡子: 第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け<薬効別>~新薬の広場~ 新しいタイプの睡眠薬. 医薬ジャーナル増刊号 新薬展望 46: 523-528、2010.
  10. 清水徹男 臨床現場における不眠治療の実際 睡眠医療 4:143-148, 2010.
  11. 中林哲夫: 向精神薬の治験の進め方 -抗うつ薬の臨床試験を中心に-. 樋口輝彦・不安・抑うつ臨床研究会編. 向精神薬開発の現状と課題. 東京. 41-52,
- 2010
- G-2) 学会発表
1. Inada K, Sugawara H, Oshibuchi H, Ryong-Na, Hasegawa D, Takahashi H, Ishigooka J: Diazepam-binding inhibitor polymorphism as a risk factor for benzodiazepine dependence XXVII CINP Congress 6-10 JUNE Hong Kong, China, 2010
  2. 中林哲夫: 睡眠障害治療薬の臨床試験に関する現状と課題, 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 愛知, 2010年7月
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

EMA2009	<a href="http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/cwp/1627409en.pdf">http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/cwp/1627409en.pdf</a> <a href="http://www.emea.europa.eu/hums/human/humanguidelines/efficacy.htm">http://www.emea.europa.eu/hums/human/humanguidelines/efficacy.htm</a>	FDA1977 <a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071711.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071711.pdf</a> <a href="http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm">http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm</a>	<p>「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(JPV1988) (昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知) <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0514-2n.pdf">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0514-2n.pdf</a></p>	REMARKS
guideline	HP			REMARKS
非臨床試験 Early pharmacology and pharmacokinetic studies/ pharmacodynamic studies				
EMA2009	<p>6.1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pharmacokinetics, pharmacodynamics, single and repeat dose tolerability</li> <li>- pharmacokinetic parameters in elderly persons and children/adolescents - cumulation effects and circadian variation.</li> <li>- Onset, nature and duration of CNS effects by polysomnographic measures and psychometric tests (dose-effect-curves, time-effect-curves).</li> <li>- Pharmacodynamic interaction studies with drugs</li> <li>- The risk of tolerance, abuse and dependency must be addressed</li> <li>- Preclinical animal models should be used to study these risks and to establish a basis for further studies required in the clinical trials before relevant human studies are initiated.</li> </ul>	<p>FDA1977</p> <p>single-dose trials</p> <p>Repetitive Dose Tolerance Studies</p>	<p>「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(JPV1988) (昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知)</p> <p>薬物動態試験</p> <p>単回投与試験</p> <p>反復投与試験</p> <p>治験薬の吸収・分布・代謝・排泄などを生体利用薬、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</p> <p>観察項目</p> <p>①安全性の確認 ②一般観察項目 ③一般臨床検査と心電図 ④脳波検査 ⑤記憶検査 ⑥心理作業検査 ⑦身体運動機能検査</p> <p>(1)用法・用量</p> <p>(2)投与期間</p> <p>(3)観察項目:①臨床薬理作用 ②一般観察項目 ③一般臨床検査と心電図 ④脳波検査 ⑤記憶検査 ⑥心理作業検査 ⑦身体運動機能検査 ⑧睡眠検査室試験 (別項に述べる)</p>	REMARKS





探査的試験	EMEA2009	FDA1977	「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(JPVI1988) (昭和63年7月18日薬審1第1号厚生省薬務局審査第一課長通知)	REMARKS
	<p>Chronic Tolerance Studies (Safety)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomized, double-blind, placebo or active drug-controlled in balanced or imbalanced parallel groups.</li> <li>- it is desirable to use volunteers with insomnia rather than normal sleepers.</li> <li>- it may not be feasible to keep insomniacs on placebo so that use of an active control may be considered.</li> <li>- Pretreatment evaluations of alertness, mood, judgment, coordination, reflexes, reaction time and other performance tests to test daytime residual effect of different dosages of the drug during administration and after withdrawal</li> <li>- studies should run between 8-12 weeks starting with the estimated minimal effective dose</li> <li>- At the end of the trial, withdrawal by placebo substitution for 2 weeks should be carried out.</li> </ul>	<p>後期第II相試験 長期試験</p> <p>【試験デザイン】 ・短期試験に準じる。 1) 試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。2) 試験薬(D)投与2連夜。 3) 退薬後の変化(特異性効果、反跳現象など)観察のためプラセボ(P)投与3~7連夜 【ポリソムノグラフィ】 全試験夜に行う必要はない。例) 試験薬投与前のプラセボ投与3連夜を基準夜記録とし、治療薬投与前1~3夜に短期効果観察、治療薬投与前12~14夜に中期効果観察、第26~28夜に長期効果観察、治療薬投与前最後のプラセボ第1~3夜に退薬時変化観察のために実施。 上記の諸記録は少なくとも3連夜行う必要がある。また検査記録が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夜の再順応措置を行う必要がある 【用量】 臨床用量として予想される1用量 【サイズ】 比較試験の場合には統計的な解析により適切な結果を導きだせる例数</p>	<p>【臨床評価方法に関するガイドライン」(JPVI1988) (昭和63年7月18日薬審1第1号厚生省薬務局審査第一課長通知)</p>	
		<p>Subjects</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inpatient or outpatient adult males and females of non-childbearing potential.</li> <li>- Patients evaluated in late Phase I and early Phase I should require no concomitant medication and have no organic diseases that may obscure clinical observations or laboratory test interpretations.</li> <li>- Patients should be inpatients with insomnia and: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Stable medical conditions</li> <li>b. Post-operative status without significant discomfort, and not requiring concurrent medication which would interfere with the evaluation of a hypnotic</li> <li>c. Rehabilitation status with similar criteria as given in b, above</li> <li>d. Freedom from hepatic and renal dysfunction and cardiopulmonary decompensation</li> <li>e. A negative history of drug reactions</li> </ul> </li> <li>- For sleep laboratory trials, patients can be medical or psychiatric outpatients with insomnia <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Same as a-e, above</li> </ul> </li> <li>- Exclusion (in addition to considerations listed above): <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Known active alcoholics, drug addicts or drug abusers, mental retardates and those with a past history of psychosis</li> <li>b. Patients using other hypnotic or CNS drugs</li> </ul> </li> </ul>	<p>診断分類</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ASDC-APSS分類</li> <li>・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)、早期覚醒など]に従って分類</li> </ul>	
			<p>対象者</p> <p>【前期】 ・慢性不眠患者 ・精神病および身体的疾患のない患者 ・成人男子 ・妊娠しておらずかつ妊娠の計画がない女子 ・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。しかし外来患者も対象として含めてよい。 【後期】 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 ・対象の不均衡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。</p>	
		<p>除外対象者</p> <p>【前期】 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当と認められた患者 ・治療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除外。しかし通常量の抗不安薬の投与を受けたい不眠患者を対象としてもよい。 【後期】 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</p>		

探索的試験	EMA2009	FDA1977	併用療法	「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(JPV1988) (昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知)	REMARKS
	Concomitant treatments	<p>【Short-Term Clinical Trials】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subjective (patient's evaluation); post-sleep questionnaire filled out after morning toilet and dressing. The most important, analyzable parameters are:</li> <li>(a) Sleep induction time or sleep latency (time to fall asleep)</li> <li>(b) Number of nocturnal awakenings after onset</li> <li>(c) Presence or absence of premature final awakening</li> <li>(d) Total sleep time</li> <li>(e) Drug "hangover"</li> <li>(f) Other parameters may be added, i.e., quality (soundness or patient satisfaction) of sleep, dreams, etc</li> </ul> <p>- Objective (nurse/monitor evaluation). Observations made at regular, frequent intervals from lights out until resumption of routine A.M. hospital activity. A total sleep period of 7-8 hours should be made possible. Parameters measured are the same as given in a-</p> <p>【Short-Term Sleep Laboratory Trials】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subjective (patient's evaluation); Assessment is the same as described under Short Term Clinical Trials.</li> <li>- Objective (polygraphic recordings); The most important, analyzable parameters are:</li> <li>(a) Sleep induction time or sleep latency (time to fall asleep)</li> <li>(b) Number of nocturnal awakenings after onset of sleep</li> <li>(c) Early final awakening</li> <li>(d) Total wake time after sleep onset</li> <li>(e) Total sleep time</li> <li>(f) Sleep stage alterations, e.g., REM or NREM sleep, REM latency, etc.</li> </ul>	<p>併用療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・他の睡眠薬の併用は避ける。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>	<p>「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(JPV1988) (昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知)</p>	
	efficacy assessment	<p>【Short-Term Clinical Trials】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subjective (patient's evaluation); post-sleep questionnaire filled out after morning toilet and dressing. The most important, analyzable parameters are:</li> <li>(a) Sleep induction time or sleep latency (time to fall asleep)</li> <li>(b) Number of nocturnal awakenings after onset</li> <li>(c) Presence or absence of premature final awakening</li> <li>(d) Total sleep time</li> <li>(e) Drug "hangover"</li> <li>(f) Other parameters may be added, i.e., quality (soundness or patient satisfaction) of sleep, dreams, etc</li> </ul> <p>- Objective (nurse/monitor evaluation). Observations made at regular, frequent intervals from lights out until resumption of routine A.M. hospital activity. A total sleep period of 7-8 hours should be made possible. Parameters measured are the same as given in a-</p> <p>【Short-Term Sleep Laboratory Trials】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subjective (patient's evaluation); Assessment is the same as described under Short Term Clinical Trials.</li> <li>- Objective (polygraphic recordings); The most important, analyzable parameters are:</li> <li>(a) Sleep induction time or sleep latency (time to fall asleep)</li> <li>(b) Number of nocturnal awakenings after onset of sleep</li> <li>(c) Early final awakening</li> <li>(d) Total wake time after sleep onset</li> <li>(e) Total sleep time</li> <li>(f) Sleep stage alterations, e.g., REM or NREM sleep, REM latency, etc.</li> </ul>	<p>有効性評価</p> <p>【前期】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 概括評価尺度</li> <li>(2) 睡眠調査表: 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、翌朝への持続し効果、睡眠の質(快さ、満足度)、夢など</li> <li>(3) 生理学的測定: 睡眠検査室試験(別項)</li> <li>(4) 一般臨床検査</li> </ol> <p>【後期】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・前期第II相試験に準じる。</li> <li>・より客観的な評価が要求される。診断、不眠タイプ、患者特性、基準値の観察、症状悪化の基準、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がさらに厳密でなければならない。</li> </ul> <p>【ポリソムノグラフィ】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の終夜睡眠時間帯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8時間以上。</li> <li>・脳波、眼球運動、随筋筋電図は必須。そのほか目的により心電図、呼吸曲線、皮膚電気活動、体動などの同時記録を行う。</li> <li>・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</li> <li>・諸パラメータは、1夜の記録全体、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。</li> </ul>		

探索的試験		FDA1977	EMEA2009	「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(JPV1988) (昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知)	REMARKS
		safety assessment		【前期】 ・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、治療薬との関連の可能性、対応策などについて記載が必要。 ・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。 【後期】 ・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ため、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消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。	
検証的試験		FDA1977	EMEA2009	「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(JPV1988) (昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知)	REMARKS
General concept		<p>【Short-Term Sleep Laboratory Trials】 Physical examinations and clinical laboratory tests are basically the same as those for Phase I. Adverse reactions due to drug and those due to other causes, e.g., concurrent medication, placebo reaction or treatment must be carefully documented, evaluated and analyzed. If the side effects are severe enough to discontinue the subject from the study, this should be stated. Appropriate and validated rating scales as well as global assessment may be used. If an investigator has rating scales or methods which have been validated and tested for reliability and with which he is thoroughly experienced, it may be preferable for him to use them. The use of rating scales may allow a determination as to whether a hypnotic drug has an effect on emotional symptoms during the day.</p> <p>【Chronic Tolerance Studies (Safety)】 - Special monitoring for a potential seizure disorder or other withdrawal phenomena</p>	<p>6.2 - Confirmatory trials should be double-blind, randomised three arm parallel group trials with placebo and an active comparator - Dose response-relationships should be established and reproduced in clinical endpoints. The minimum effective dose and the maximum recommended dose should be determined.</p>	<p>【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相試験ではその治療薬が現実的に有用か否かを判断しなければならぬので、標準薬との比較が十分に重要である。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。</p> <p>・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。</p>	
run-in-period (placebo wash-out period)	4.1		<p>- Control of compliance as well as screening for psychotropic drugs are recommended during the placebo run-in period, the treatment phase and any placebo discontinuation phase.</p>	<p>・治療薬投与開始に先立ち、1週間程度の休薬期間(wash-out period)を設ける。</p>	
	5.2.1		<p>- If a placebo wash-out period is successfully accomplished, the need for further treatment with a hypnotic medicinal product has to be made plausible.</p>		
	6.2		<p>- In interpretation of such wash-out results regard must be paid to the half life of the substance which is being washed out and to the possibility of withdrawal phenomena. - The screening and run-in periods are used to wash-out previously administered medicinal products which are incompatible with the trial, and for the qualitative and quantitative baseline assessments of patients. - Patients with major short term fluctuations of their condition should be excluded. - Placebo can be given during this period to assess compliance with medication.</p>		



検証的試験	EMEA 2009	FDA 1977	睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン「(JPI)1988」(昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知)	REMARKS
short term Trials	<p>6.2.1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomised, double blind, parallel-group fixed dose studies are required.</li> <li>- Three-arm-studies including placebo and active comparator are preferred.</li> <li>- The dose of the new compound as well as the dose of the active comparator should be justified.</li> </ul> <p>【Duration】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- at least 2 to 4 weeks of active treatment</li> </ul> <p>【Sample size】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The sample size should be justified.</li> </ul>	<p>Short-Term Clinical Trials</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- multiple, consecutive night (3-7 drug nights), randomized, double-blind, balanced, parallel group studies to compare drug and placebo in a between groups design.</li> <li>- a single, paired night (2 consecutive nights) design, in which a placebo is either followed by a second placebo night (PP) or a drug (PD), should be used.</li> <li>- For comparison of drug and placebo in a within group design, at least 3 placebo baseline nights should precede the 3-7 consecutive nights of test medication.</li> <li>- If a crossover design is used, there should be an adequate no-drug period between treatments.</li> </ul>	<p>【試験デザイン】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul> <p>【用法・用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第II相試験の用量設定試験の結果に基づいて決められる。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、群間比較法の場合には、最初の1週間は固定用量、次週以降は変量というfixed-flexible scheduleに従って投与してもよい。その場合の変量は回くわいが望ましい。</li> <li>・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。また治療薬と標準薬とは、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。</li> </ul> <p>【期間】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療薬の投与期間としては、最低2週間が必要である。</li> <li>・治療薬の安全性については長期間の検討を要するので、治療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できる(長期投与試験参照)。</li> <li>・【例数】</li> <li>・統計的な解析により妥当な結果を導きださせる例数</li> </ul>	
		<p>Intermediate Term Clinical Trial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studies in which the drug is administered for 2-3 consecutive weeks should be carried out.</li> <li>- The studies may be of a within-group or between-groups design but all studies should include up to 3 placebo baseline nights and 3 placebo withdrawal nights.</li> <li>- When inpatients are utilized and it is feasible, nurse-monitor objective data should be collected, and all patients should report subjective estimates of sleep duration and quality on a daily basis each morning</li> </ul>		
		<p>Intermediate Term Sleep Laboratory Trials</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A minimum of 2 separate sleep laboratory studies in at least two different laboratories should be carried out with a total minimum of 12 subjects.</li> <li>- Designs should be similar so that data can be analyzed separately or as a pooled sample.</li> <li>- Drug administration period of at least 2 weeks should be preceded by at least 4 placebo nights for purposes of adaptation to the sleep laboratory and baseline measurements and followed by at least 3 placebo nights to evaluate withdrawal effects, if any.</li> <li>- selected sampling for each condition, i.e., short-term drug, intermediate term drug and withdrawal should allow for readaptation and include a minimum of 3 consecutive nights of recording.</li> </ul>		

検証的試験	EMA2009	FDA1977	睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン (JPVI1988) (昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知)	REMARKS
long term Trials	<p>6.2.1 - Long-term efficacy <b>might be done by a double-blind placebo-controlled extension study or by a randomised withdrawal design.</b></p> <p>- In the randomized withdrawal design, responders to the investigational treatment of sufficient duration are re-randomized to investigational drug or placebo. This is done in two time periods, in the first open and uncontrolled period the stabilized responders continue with the test treatment for 2 to 4 weeks, thereafter they are re-randomized and followed by at least 6 months.</p> <p>- The alternative of a double-blind placebo-controlled extension study should last for 6 months as well.</p> <p><b>【Duration】</b></p> <p>- In a randomized withdrawal design; open phase, 2-4 weeks; randomised phase, 6 months</p> <p>- a double-blind placebo-controlled extension study, 6 months</p> <p><b>【Sample size】</b></p> <p>- The sample size should be justified.</p>	<p>Long-Term Clinical Trials</p> <p>- have never been well defined.</p> <p>- Several types of chronic studies of up to 24 weeks duration may be considered:</p> <p>a. Double-blind parallel studies using a standard reference agent or, in the shorter trials, placebo</p> <p>b. Double-blind crossover studies using a standard reference agent</p> <p>c. Double-blind crossover studies using a standard reference agent and a placebo</p> <p>d. A within group design which would include at least 3 placebo baseline nights and placebo withdrawal nights</p> <p>- Further, since most hypnotic drugs lose much of their effectiveness within two weeks of consecutive nightly use, the inclusion of a placebo baseline period provides a better means of evaluating whether tolerance or loss of effectiveness begins to develop.</p> <p>- In a and c, above, the use of a long-term placebo control may be quite unfeasible due to a high dropout rate. Thus, it may be necessary in conducting long-term clinical trials to use a standard reference agent.</p>	<p>【試験デザイン】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・非盲検法により、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。</li> <li>・第II相試験あるいは第III相試験を担当し、当該治療薬の使用に馴れた担当者と施設で行われることが望ましい。</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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、この場合、key openな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療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。</li> </ul> <p><b>【用法・用量】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・一般の臨床に用いられるレベルにすべきである。</li> </ul> <p><b>【期間】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常3～6ヶ月、あるいはそれ以上。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、治療のために依存性を助って形成することのないよう配慮しなければならぬ。</li> <li>・長期投与の安全性は市販後の第IV相試験においても引継ぎ追跡されることが望ましい。</li> </ul> <p><b>【例数】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul>	
study subject	<p>4.1</p> <p>ICSD-2 (The International Classification of Sleep Disorders)</p> <p>DSM-IV-TR</p> <p>ICD-10</p>	<p>Long-Term Sleep Laboratory Trial</p> <p>- A minimum of two separate sleep laboratory studies in at least two different laboratories should be carried out with a total minimum of 12 subjects.</p> <p>- Designs should be similar so that data can be analyzed separately or as a pooled sample.</p> <p>- Studies should include at least 4 nights of placebo for adaptation and baseline purposes, at least 4 weeks of consecutive drug administration and at least 3 nights of placebo withdrawal to evaluate withdrawal effects if any.</p> <p>- It is not necessary to record all nights in the sleep laboratory. However, selected sampling for each condition, i.e., short-term drug, intermediate term drug, long-term drug and withdrawal should allow for readaptation and include a minimum of 3 consecutive nights of recording.</p>		

検証的試験		EMA2009	FDA1977	「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(JPV1988) (昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知)	REMARKS
Specific subgroup	4.1	Primary insomnia	Chronic insomnia	慢性不眠症	<p>・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。</p>
	4.1	Chronic insomnia			
	4.2	Secondary insomnia	Secondary insomnia	二次性不眠	<p>・精神分裂病、躁うつ病、器質性疾患、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。</p> <p>・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。</p>
	5.1.1	elderly	elderly	高齢者	<p>・小児、高齢者など、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。</p> <p>・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。</p>
	7.2	see also, ICH E7			<p>ICH E7: http://www.pmda.go.jp/ich/e7_93_12_2.pdf</p>
	5.1.1	children	children	小児	<p>・同上</p>
	7.1	see also ICH E11			<p>ICH E11: http://www.pmda.go.jp/ich/e11_00_12_15.pdf</p>

検証的試験		EMA2009	FDA1977	「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(JPV1988) (昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知)	REMARKS
Concomitant treatments	5.1.1 Inpatients/Out patients Studies in inpatients or outpatients should be conducted separately.  6.3 Any treatment likely to impair alertness, intellectual function and behaviour should be excluded in order to eliminate any interference or bias, particularly in exploratory trials. This includes other hypnotic, anxiolytic, antidepressant, antipsychotic, anticholinergic and memory enhancing drugs. If concomitant use of such drugs cannot be avoided, the acceptable level of use of such medicinal products should be specified in the protocol and remain constant throughout the trial.	Inpatients/Out patients  Concomitant treatments	入院/外来  併用療法	・外来患者、入院患者のどちらも対象となる。  ・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、コントロールを含めた症例検討会議で、対象除外とするか、あるいは症例中に言明して層別して効果を検討するかどうかを協議する。	
efficacy assessment	5.1 trials documenting effects on subjective (usually self-rating) endpoints in the "natural" setting  5.1 trials documenting effects on objective endpoints (polysomnography)  The measurement techniques for the evaluation of anti-insomnia effects indicative of therapeutic efficacy include psychometric methods and neurophysiological measurements (sleep laboratory studies). However, in principal, establishing efficacy will be based on clinical relevant improvements of subjective sleep parameters of the patients in their natural setting. These results should be supported by data obtained in specialized settings or by neurophysiological evaluations.	efficacy assessment	比較臨床試験  長期投与試験	・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)。 ・治療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は十分に留意しなければならない。 ・第III相試験では、対照薬との比較において、治療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、予め治療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。	
	6.2.1 Long term Trials Efficacy is usually expressed as number of patients worsening (relapsing) and/or time to this event. Worsening or relapse should be defined in the protocol based on a clinically relevant increase of symptoms of insomnia, scored on a validated rating scales at one or more visits. The choice of (co)primary parameter(s) has to be justified. In addition to efficacy and safety, the long-term trials should address tolerance, rebound insomnia, abuse and dependence.			・安全性評価が中心。(副作用評価を参照)	