作成／更新日：令和 8 年 6 月 18 日
課題管理番号：24hk0102088h0003

日本医療研究開発機構　　医療機器開発推進研究事業
事後評価報告書

公開

Ⅰ 基本情報

研究開発課題名：
（日本語）
不眠症患者に対する認知行動療法アプリ（IIIP MED：スリーピーメド）の有効性および安全性を評価するためのゾルピデム酒石酸塩を対照とした 2 群のランダム化非盲検多施設共同探索試験
（英　語）
A two-arm, randomized, open-label, multicenter exploratory study to evaluate the efficacy and safety of a cognitive behavioral therapy application (IIIP MED: Sleepy Med) for patients with insomnia, using zolpidem tartrate as a control.

研究開発実施期間：令和 4 年 4 月 1 日～令和 7 年 12 月 31 日

研究開発代表者　氏名：（日本語）清水　栄司
（英　語）Shimizu Eiji

研究開発代表者　所属機関・部署・役職：
（日本語）千葉大学医学部附属病院・認知行動療法センター・教授
（英　語）Chiba University Hospital・Cognitive Behavioral Therapy Center・Professor

II 研究開発の概要

＜本研究の背景＞

日本における不眠症の有病率は 6～10%に及び、特に加齢に伴う睡眠の量と質の衰えのため、高齢者では 3 人に 1 人が不眠に悩む状況にある。本邦の厚生労働科学研究班・日本睡眠学会ワーキンググループ作成の「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン（出口を見据えた不眠医療マニュアル、2013 年)」において、第一選択治療として薬物療法、薬物療法が無効または部分寛解の場合の第二選択治療として認知行動療法（CBT）が推奨されている。薬物療法は対症的な治療である上、副作用や長期服用・多剤併用などの問題がある。一方、CBT は根治治療であり、欧米をはじめとした多くの国で第一選択治療として位置づけられているが、対面 CBT は、頻繁な通院が必要であり患者の負担が大きく、また、対面 CBT を適切に実践できる医療従事者不足のため、治療を受けられる医療機関が限られているという問題がある。

＜研究概要＞

上記諸問題の解決及び在宅医療によって CBT へのアクセスを高めることを期待し、不眠症に対する認知行動療法アプリ「IIIP MED（スリーピーメド)」を開発した。第 II 相治験（2023 年 7 月～2025 年 2 月）を実施し、睡眠衛生指導後も不眠の状態が改善しない不眠症患者を対象として、睡眠薬（ゾルピデム酒石酸塩）による薬物治療と比較した IIIP MED の有効性及び安全性を評価した。主要評価項目を主観的睡眠潜時の治験治療開始 5 週後におけるベースラインからの変化量とし、治療期間終了後の 5 週目と観察期間終了後の 10 週目で評価を実施した。副次評価項目としては、客観的睡眠潜時のほか、睡眠に関する評価項目、日中の機能改善に関する評価項目、精神機能や QOL に関する評価項目、安全性評価項目などを設定した。治験期間中は治験実施計画書の記載に従って診察・検査・評価を行った。治験実施計画書の詳細は表 1 の通りである。本治験には 24 例が登録され、目標症例数には達しなかったが独立データモニタリング委員会と協議の上、治験を完了することとした。

治療期間終了時の主要評価項目である 5 週時点の主観的睡眠潜時において IIIP MED 群と薬物治療群との間で統計学的有意差を認めなかったものの、同程度の治療効果が見られた。また、IIIP MED 群は、薬物治療群と比べ、治療を終了した後（観察期間後の 10 週時点）の不眠改善の維持効果が高い傾向にあった。安全性評価項目である有害事象の発現状況においては、IIIP MED 群は、因果関係がある有害事象を認めなかった。一方で、薬物治療群の 1 例で傾眠が発生した。本治験の結果を踏まえ、今後、有効性及び安全性を検証する第 III 相試験を実施する予定である。

表 1　治験実施計画書の概要

治験課題名	不眠症患者に対する認知行動療法アプリ（IIIP MED：スリーピーメド）の有効性および安全性を評価するためのゾルピデム酒石酸塩を対照とした 2 群のランダム化非盲検多施設共同探索試験
治験の目的	不眠症患者に対する、認知行動療法治療アプリの有効性及び安全性を 2 群のランダム化非盲検多施設共同試験にて探索する。
治験デザイン	有効性評価、探索的、多施設共同、実薬対照、並行群間非盲検ランダム化試験

主な 選択基準	以下のすべての条件に該当する患者を対象とする。 1) 同意取得時年齢が 18 歳以上である患者 2) DSM-5 の不眠障害の診断基準に合致する患者 3) 本治験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解のうえ、本人の自由意思による文書同意が得られる患者 4) 睡眠日誌を 3 日以上記載し、平均主観的睡眠潜時（sSOL）が 30 分以上である患者 5) 医師から睡眠衛生指導を受けて、4 週間後に、軽度以上の不眠症状がある患者（ISI スコア≧11） 6) 4 週間、不眠に関する薬物療法あるいは認知行動療法を受けていない患者
主な 除外基準	以下のいずれかの条件に該当する者は対象としない。 1) 過眠障害、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害群、睡眠時随伴症群が診断されている患者 2) 治験責任医師または治験分担医師の臨床的見解により、過眠障害、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害群、睡眠時随伴症群が疑われる症状がある患者 3) 中等度以上の不安症状を伴う患者（GAD-7［全般不安症（全般性不安障害）尺度］スコア≧10） 4) 中等度以上のうつ症状を伴う患者（PHQ-9［こころとからだの健康評価尺度］スコア≧15） 5) 自殺念慮がある患者（PHQ-9［こころとからだの健康評価尺度］の第 9 項目　希死念慮のスコア≧2 点） 6) 夜勤などの理由で習慣的な就床時刻が午前 2 時より遅い、あるいは、起床時刻が午前 10 時より遅い患者 7) 妊娠、授乳中（授乳を中止する場合も含む）又は本治験中に妊娠を希望している患者 8) 過去 1 年以内にアルコール依存、薬物依存の状態であると医療機関に診断されている（常習喫煙者は除外しない）患者 9) 被験者の安全性又は本治験の実施に影響を及ぼす可能性がある（睡眠に影響を与える可能性がある）と治験責任医師または治験分担医師が判断した疾患を有する患者 10) 自動車の運転など危険を伴う機械操作に従事する患者 11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加の対象として不適当と判断した患者
評価項目	**主要評価項目** sSOL の治験治療開始 5 週後におけるベースラインからの変化量 **副次評価項目** 【有効性の副次評価項目】 1) sSOL の治験治療開始 10 週後におけるベースラインからの変化量 2) 以下の各評価項目の治験治療開始 5 週後及び 10 週後におけるベースラインからの変化量 睡眠に関連する項目 SOL（客観的睡眠潜時）、sSE（主観的睡眠効率）、SE（客観的睡眠効率）、sWASO（主観的中途覚醒時間）、WASO（客観的中途覚醒時間）、sNOA（主観的中途覚醒回数）、sTST（主観的総睡眠時間）、TST（客観的総睡眠時間）、 熟睡感及び爽快感（NRS：Numerical Rating Scale による 11 段階評価）、 ISI（不眠重症度質問票）

	日中の機能改善に関する評価項目 KSS（カロリンスカ眠気尺度）、FSS（疲労重症度スケール）、 精神機能や QOL に関する評価項目 GAD-7（全般不安尺度）、PHQ-9（うつ尺度）、EQ-5D-5L（健康関連 QOL 評価尺度）、 DBAS-16（不眠に対する非機能的な信念と態度に関する 16 項目の自己評価質問票） 【安全性の副次評価項目】 有害事象の発現状況（種類、頻度及び重症度等） 不具合の発生状況（種類、頻度）
目標被験者数	30 例（各群 15 名）
治験実施期間	治験実施期間： 2023 年 7 月 1 日～2025 年 2 月 28 日 症例登録期間： 2023 年 7 月 1 日～2024 年 11 月 22 日
治験施設数	3 施設

Background of the Study

The prevalence of insomnia in Japan ranges from 6% to 10%, and due to age-related decline in the quantity and quality of sleep, approximately one in three elderly individuals suffer from insomnia. According to Japanese clinical guidelines (2013), pharmacotherapy is recommended as the first-line treatment, while cognitive behavioral therapy (CBT) is recommended as a second-line treatment when pharmacotherapy is ineffective or only partially effective.

Pharmacotherapy is symptomatic treatment and is associated with issues such as side effects, long-term use, and polypharmacy. In contrast, CBT is a curative approach and is positioned as a first-line treatment in many countries, including Western nations. Furthermore, face-to-face CBT requires frequent visits to medical institutions, placing a burden on patients, and the shortage of healthcare professionals capable of properly delivering CBT limits the availability of treatment facilities.

Study Overview

To address the issues and improve access to CBT through home-based care, we developed a cognitive behavioral therapy application for insomnia, "IIIP MED (Sleepy Med)." A Phase II clinical trial (July 2023 to February 2025) was conducted to evaluate the efficacy and safety of IIIP MED compared with sleep medication (zolpidem) in patients with insomnia who did not show improvement after sleep hygiene education.

The primary endpoint was the change from baseline in subjective sleep latency at 5 weeks after initiation of treatment. Evaluations were conducted at week 5 (end of the treatment period) and at week 10 (end of the observation period).

Secondary endpoints included objective sleep latency, sleep-related parameters, measures of daytime functioning, mental function and quality of life (QOL), and safety assessments. Examinations, tests, and evaluations were performed during the study in accordance with the clinical trial protocol.

A total of 24 patients were enrolled in this study. Although the target sample size was not reached, the study was completed following consultation with the independent data monitoring committee.

Regarding the primary endpoint, subjective sleep latency at week 5, no statistically significant difference was

observed between the IIIP MED group and the pharmacotherapy group; however, a comparable treatment effect was demonstrated. Furthermore, the IIIP MED group tended to show a higher maintenance effect at week 10 after completion of treatment compared with the pharmacotherapy group.

In terms of safety, no adverse events with a causal relationship were observed in the IIIP MED group. On the other hand, somnolence occurred in one case in the drug treatment group. Based on the results of this study, a Phase III trial to further evaluate efficacy and safety is planned.