



ゾピクロン錠とエスゾピクロン錠の苦味比較(第2報) ランダム化二重盲検クロスオーバー試験

宇田, 篤史 ; 大澤, 史宜 ; 山本, 和宏 ; 四宮, 一昭 ; 平野, 剛 ; 平井, みどり

(Citation)

日本病院薬剤師会雑誌, 53(2):192-196

(Issue Date)

2017-02

(Resource Type)

journal article

(Version)

Accepted Manuscript

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90006725>



ゾピクロン錠とエスゾピクロン錠の苦味比較（第2報）

－ランダム化二重盲検クロスオーバー試験－

Comparison of Bitterness between Zopiclone and Eszopiclone Tablets (II)

－ A Randomized, Double-blind, Crossover Study －

氏名：宇田篤史^{†1}, 大澤史宜¹, 山本和宏¹, 四宮一昭²,

平野剛^{1,3}, 平井みどり^{1,3}

Atsushi Uda^{†1}, Fuminori Ohsawa¹, Kazuhiro Yamamoto¹, Kazuaki Shinomiya²,

Takeshi Hirano^{1,3}, Midori Hirai^{1,3}

所属：神戸大学医学部附属病院薬剤部^{†1},

岡山大学薬学部²

神戸大学大学院医学研究科薬物動態学分野³

Department of Pharmacy, Kobe University Hospital^{†1},

Faculty of pharmaceutical sciences, Okayama University²

Division of Pharmacokinetics, Kobe University Graduate School of Medicine³,

所在地：〒兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2；

7-5-2, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo, 650-0017 Japan

E-mail：a-uda@umin.ac.jp

要 旨

超短時間型睡眠薬であるエスゾピクロン錠は、催眠活性の大部分を有するS体を抽出して開発されているため、ラセミ体であるゾピクロン錠に比べてより低用量で同等の催眠作用を有すると報告されている。一方、副作用である苦味について直接比較した検討は少ないが、承認時の臨床試験結果を比較した場合、ゾピクロン錠に比べてエスゾピクロン錠で報告が多いことが認められる。我々は前報で、錠剤を溶解した試験液ではゾピクロンがより強い苦味を有することを示したが、本研究では、内服後の評価を行うことを目的として無作為化二重盲検クロスオーバー試験を実施した。その結果、ゾピクロン錠を内服した翌日でより強い苦味強度を示すとともに苦味が長く持続することが示された。この結果は、添付文書やインタビューフォームなどとは異なる結果となったが、医師や薬剤師が薬剤の選択や情報提供を行ううえで、より適切な根拠となる知見が得られたものと考ええる。

キーワード：ゾピクロン、エスゾピクロン、苦味、無作為化二重盲検クロスオーバー試験、官能試験

緒言

ゾピクロン錠は、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の中でも初期に開発された超短時間型睡眠薬であり、広く使用されている一方、持続する苦味のために中止に至った症例も報告されている¹⁾。ゾピクロンはラセミ体（R体とS体の等量混合物）であるが、催眠活性は主にS体に起因することが明らかにされている²⁾。ゾピクロンを光学分割して得られたS体を主成分とするエスゾピクロン錠は、より低用量で同等の催眠作用を示すことが報告されている³⁾が、副作用である苦味については、承認時の臨床試験では、ゾピクロン錠の苦味の発現頻度が8.06%※¹なのに対して、エスゾピクロン錠の味覚異常の発現頻度は36.3%※²とエスゾピクロン錠で高く報告されている。一方、我々は前報でゾピクロン錠とエスゾピクロン錠を懸濁した試験液では異なる苦味強度を示すことを報告した⁴⁾。しかし、両剤は代謝酵素や半減期が異なるなど違った薬物動態を示しており※^{1,2}、内服後の評価は未だ不明である。そこで本研究では、両剤の起床後における苦味を比較することを目的に、健常な成人男女を対象とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験を実施した。

方 法

1. 材 料

ゾピクロン錠はアモバン[®]錠 7.5 mg（サノフィ（株））、エスゾピクロン錠はルネスタ[®]錠 2 mg（エーザイ（株））を使用した。また、薬剤を外観上識別不能にするためにセルロースホワイトカプセル 00 号（松屋（株））を用いた。官能試験に用いた水は蒸留水を使用し、苦味の標準品は塩酸キニーネ（和光純薬（株））を使用した。

2. 対 象 者

本試験の対象者は、45 歳以下の健常な成人男女を対象とした。ただし、アレルギー体質の者、味覚異常や睡眠障害を訴える者、妊婦・授乳婦中の者または妊娠していると思われる者、試験期間中に妊娠の可能性がある者、重度の胃腸疾患・肝疾患・腎疾患・心疾患が疑われる者またはその既往がある者、経口医薬品を摂取している者のいずれかに該当する者は除外した。対象条件を満たし除外条件に該当しない 15 名を本試験の被験者とした（平均年齢：26.7 ± 1.6 歳、男性 9 名、女性 6 名）。

3. 試 験 方 法

試験は、無作為化二重盲検クロスオーバー試験とした（図 1）。すなわち、乱数表を用いて無作為に被験者を X 群と Y 群の 2 群に分け、第 I 期では X 群にゾピクロン錠を、Y 群にはエスゾピクロン錠を就寝前に 1 度内服させた。休止期間を 1 週間設けた後、第 II 期として X 群にエスゾピクロン錠を、Y 群にはゾピクロン錠を 1 度内服させた。被験者には就寝前に服用した薬剤について、起床時の苦味強度を官能試験によりスコア化させるとともに歯を磨いた後の苦味の変化を「変化なし」、「低下した」、「苦味がなかった・消失した」の 3 段階で評価させた。また、起床時からの苦味の持続時間と感じた苦味について自由記載で回答させた。

4. 官能試験

官能試験は、桂木ら⁵⁾の方法に倣い、5 段階の各濃度（0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2 mM）に調製した塩酸キニーネ溶液を 2 mL 口腔内に 5 秒間含み、対応するスコア（0, 1, 2, 3, 4）の提示を行うことで評価した。

5. 睡眠内容調査

佐伯ら¹⁾の方法に倣い、試験前後の睡眠内容について、入眠状態・睡眠状態・睡眠時間・覚醒時刻・覚醒時の気

分・覚醒時の身体・日中の気分・日中の身体の8項目をそれぞれ4段階で評価させた。

6. 倫理的配慮

本研究は、神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認（受付番号：1333）を受け、ヘルシンキ宣言の精神に準じて実施した。本研究の実施にあたり、被験者に対して、研究の目的と方法、副作用、匿名性の確保などについて説明し、自由意思による同意を文書で得た。

7. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

8. 統計学的手法

X群とY群に差があるか否かの検定には、年齢の検定には2標本 t 検定を、性差の検定には χ^2 検定を使用した。クロスオーバー試験は、クロスオーバー法に基づく2標本 t 検定を用いて順序効果と時期効果を評価することで妥当性を確認した。

X群とY群のゾピクロン錠を内服した群をゾピクロン群、X群とY群のエスゾピクロン錠を内服した群をエスゾピクロン群とした。両群の苦味強度と苦味の持続時間は1標本 t 検定を用いて解析した。歯を磨いた後の苦味

の変化は、ウィルコクソンの符号順位検定により解析した。有意水準は両側検定で5%未満とした。

結果

1. 起床時の苦味強度と苦味の持続時間

研究期間中に脱落者はいなかったため15名全てを統計解析の対象とした。X群とY群との間に有意な差が認められた項目はなかった（年齢 $p=0.366$ 、性別 $p=0.832$ ）。またクロスオーバーの妥当性を検証した結果、順序効果（ $p=0.626$ ）、時期効果（ $p=0.313$ ）ともに有意な差は認められなかったためクロスオーバーは妥当であると判断し、評価試験は2群をまとめて解析した。就寝前に薬剤を内服し、翌朝起床時の苦味強度を評価した結果、ゾピクロン群では、 2.3 ± 0.3 であったのに対して、エスゾピクロン群では、 1.4 ± 0.4 と有意な差を認めた（図2A）。また、起床時からの苦味の持続時間についてもゾピクロン群では、 5.7 ± 1.5 時間だったのに対して、エスゾピクロン群では、 2.1 ± 0.9 時間と有意な差を認めた（図2B）。

2. 歯磨き後の苦味強度の変化

歯磨きによる苦味強度の変化について調査した結果を

表 1 に示す。歯磨きにより苦味強度が、「変化なし」、表 1
「低下した」と回答した被験者は、ゾピクロン群で多かったが、「苦味がなかった・消失した」と回答した被験者は、エスゾピクロン群で多かった（ $p=0.012$ ）。

3. 苦味に関する感想

就寝前に薬剤を内服し、翌朝起床後に被験者が感じた苦味について、表 2 に示す。両群で共通した回答内容は表 2
「苦味なし」、「少しだけ苦い」、「ゴーヤのような苦味」、「コーヒーを飲んだ後のような苦味」、「薬品のような苦味」であった。「後を引く苦味」、「不快な苦味」、「口全体に広がる苦味」、「口臭を強くした苦味」はゾピクロン群のみで認められた。

4. 睡眠内容調査表

試験前と薬剤内服後の睡眠内容は表 3 に示す通りであった。表 3
いずれの項目においても、睡眠内容は薬剤の内服により同様の傾向を示したが、試験前に比べて、「ぐっすり眠れた」、「覚醒時刻になかなか目が覚めなかった」、「覚醒時に少しふらふらする」と回答する被験者が増加した。

考 察

睡眠薬を内服している患者は、高齢者や他の疾患を合併している患者が多い。しかし、味覚の感度が低下した高齢者や相互作用の影響が懸念される患者では適切な評価が困難なことから、本研究では前報⁴⁾と同様に病気の既往がない若年の健常人を被験者とした。試験方法は、個人差などのバイアスを排除するため無作為化二重盲検クロスオーバー試験とし、1週間の休止期間を設けることで評価する曜日や薬剤の持ち越しの影響を受けないようにして検討した。

ゾピクロンはR体とS体の等量混合物であり、化学的な組成を考えればゾピクロン錠 7.5mg に対して、エスゾピクロン錠 3.75mg が同等の催眠作用を有すると考えられる。しかし、不眠症患者に対する治療効果を直接比較した臨床試験で、エスゾピクロン錠 3mg はゾピクロン錠 7.5mg に比べて有意な総睡眠時間の延長と睡眠効率の改善を認めている³⁾ことや本邦の成人に対する適応用量がゾピクロン錠 7.5mg とエスゾピクロン錠 2mg となっている^{※ 1,2}ことから、本研究ではゾピクロン錠 7.5mg とエスゾピクロン錠 2mg を設定用量とした。本研究で行った内服後の睡眠内

容は両剤で同様の傾向を示しており、設定用量に大きな問題はないものと考えられた（表 3）。

薬剤を内服した翌朝起床時の苦味強度は、ゾピクロン群でより強い苦味強度を示していた（図 2A）。表 2 に示す自由記述でも何らかの苦味を感じたと回答した被験者はゾピクロン群が多かった。苦味の種類は各群によって異なっていたが、いずれも不快な内容となっている。ゾピクロン群では 5 時間程度苦味が持続しており（図 2B）、連日内服する不眠症患者にとってはストレスになりうるものと考えられた。

薬剤の苦味を軽減する方法として行われる物理的マスキング法は、口腔内での薬物放出を物理的に抑制する方法である。ゾピクロン錠やエスゾピクロン錠はともにフィルムコーティングされており、服用時に錠剤が口腔内で崩壊することがないように開発されている。また服用後 10 ～ 30 分ほどで催眠作用が現れるため入眠前に苦味を感じることは少ないが、本研究でも示したように起床後数時間に渡って苦味が持続する。この理由として、ゾピクロンやエスゾピクロンは唾液中にも分泌されることが報告されており^{6,7)}、唾液への移行が苦味の持続時間に影

響する主たる因子である可能性が高いと考えられた。これらの苦味は内服時ではなく代謝・排泄後に生じることから、物理的マスキング法による苦味マスキングは困難である。しかし表 1 に示すように起床後に歯を磨いたことで苦味が低下・消失した被験者もあり、嗽や矯味剤などを工夫することで苦味を軽減することができる可能性も示唆された。

本研究では、ゾピクロン錠とエスゾピクロン錠を内服したときの起床後の苦味を評価する目的で試験を行った。その結果、ゾピクロン群でより強い苦味強度を示すとともに苦味が長く持続することが示された。そして、歯磨きによる影響や被験者が感じた感想もその結果を支持するものとなっている。この理由として、エスゾピクロン錠はゾピクロン錠に比べて半分以下の用量で同等の催眠作用を示すため、必要な成分量が少なくて済むことや代謝酵素の違いによる影響などが考えられる。しかしエスゾピクロン群で睡眠時間が延長する傾向が認められており、苦味強度や持続時間の違いは起床時間が遅くなったことによる影響も考えられた。そのため、両剤の内服で睡眠時間が変わる患者では、本研究の結果が問題なく適

応できるが、睡眠時間が変わらないような患者に対しては、苦味の違いは感じられない可能性がある。両剤で苦味が異なる理由としても、唾液へ移行する薬物濃度が異なるのか、成分であるラセミ体とS体で苦味強度が異なるのかは不明である。そこで、ラセミ体とS体の苦味強度と唾液への分泌濃度の推移とを調べることで、起床後の苦味が異なる原因が明らかになり、睡眠時間の違いによる影響も調べられるものと考ええる。

本研究の結果は、添付文書やインタビューフォームから得られる情報とは異なる結果となったが、可能な限りバイアスを排除した条件下で直接比較した試験であり、薬剤の選択や情報提供を行ううえで、より適切な根拠となる知見が得られたものと考ええる。

引用文献

- 1) 佐伯祐一，川寄弘詔ほか：精神科外来における

Zopiclone の不眠に対する治療効果，九州神経精神医学, **39**, 60-70 (1993).

- 2) 宇野司：エスゾピクロンの薬理作用，医学と薬学, **67**, 871-87 (2012).

- 3) Luciano Ribeiro Pinto Jr, Lia Rita Azeredo Bittencourt *et al.* : Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia, *Clinics.*, **71**, 5-9 (2016).
- 4) 宇田篤史、吉田都ほか：ゾピクロン錠とエスゾピクロン錠の苦味比較，日本病院薬剤師会雑誌，**52**，529-532 (2016).
- 5) Y. Katsuragi, Y. Mitsui *et al.* : Basic Studies for the Practical Use of Bitterness Inhibitors: Selective Inhibition of Bitterness by Phospholipids, *Pharm. Res.*, **14**, 720-723 (1997).
- 6) Richard L Doty, Jonathan Treem *et al.* : A double-blind study of the influences of eszopiclone on dysgeusia and taste function, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **94**, 312-318 (2009).
- 7) G. Gille, P. Du Souichi *et al.* : Pharmacokinetic and clinical parameters of zopiclone and trimipramine when administered simultaneously to volunteers, *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, **5**, 117-125. (1984).

脚注

※ 1 サノフィ株式会社：アモバン®錠インタビューフォーム，第7版，2014年10月．

※ 2 エーザイ株式会社：ルネスタ®錠インタビューフォーム，第5版，2014年12月．

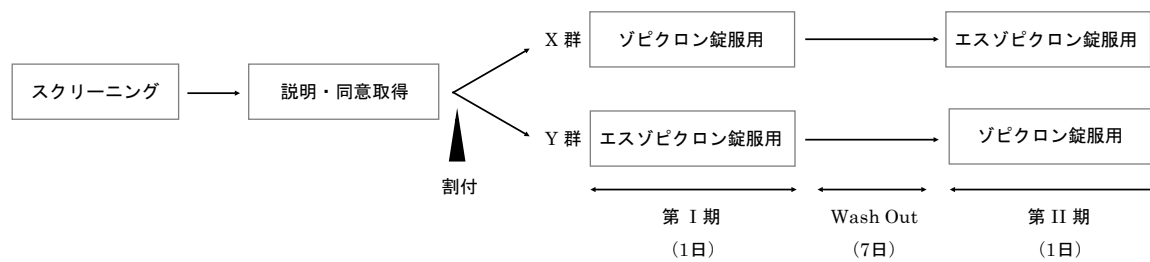


図 1 試験スケジュール

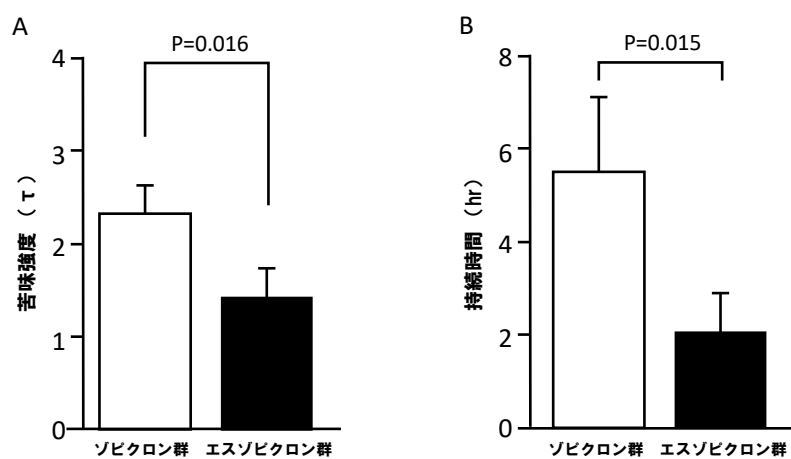


図 2 苦味強度と苦味の持続時間

表 1 歯磨きによる苦味の変化

	ゾピクロン群 (15例)	エスゾピクロン群 (15例)	p 値
変化なし	6	3	p=0.012
低下した	4	1	
苦味がなかった・消失した	5	11	

表2 苦味に関する感想

ゾピクロン群 (15例)		エスゾピクロン群 (15例)	
項目	人数	項目	人数
苦味なし	1	苦味なし	6
少しだけ苦い	4	少しだけ苦い	5
ゴーヤのような苦味	2	ゴーヤのような苦味	2
薬品のような苦味	2	薬品のような苦味	1
コーヒーを飲んだ後のような苦味	1	コーヒーを飲んだ後のような苦味	1
不快な苦味	2		
後を引く苦味	1		
口全体に広がる苦味	1		
口臭を強くした苦味	1		

表 3 睡眠内容

項目		選択肢	人数 (15 例)		
			試験前	ゾピクロン群	エスゾピクロン群
入眠状態	なかなか寝付けなかった (60 分以上)	1	0	0	
	かなり時間がかかった (30～60 分)	2	0	1	
	少し時間がかかった (15～30 分)	5	7	5	
	すぐ眠ってしまった (15 分以内)	7	8	9	
睡眠状態	とても寝苦しかった	1	0	0	
	少し眠れた	1	0	0	
	ふつうに眠れた	11	9	8	
	ぐっすり眠れた	2	6	7	
睡眠時間	4 時間以内	0	0	0	
	4～6 時間	7	7	6	
	6～8 時間	6	6	3	
	8 時間以上	2	2	6	
覚醒時刻	非常に早く目が覚めた	0	0	0	
	やや早く目が覚めた	0	0	0	
	ふつうの時間に目が覚めた	14	11	10	
	なかなか目が覚めなかった	1	4	5	
覚醒時	気分	気分が悪い	0	0	0
		少し気分が悪い	1	2	1
		良くも悪くもない	11	11	10
		すっきりして気分が良い	3	2	4
	身体	だるくてふらふらする	0	0	0
		少しふらふらする	0	2	1
		少しだるい	3	3	2
		何も異常はない	12	10	12
日中	気分	気分が悪い	0	0	0
		少し気分が悪い	2	3	1
		良くも悪くもない	9	9	10
		すっきりと気分が良い	4	3	4
	身体	だるくてふらふらする	0	0	0
		少しふらふらする	0	0	0
		少しだるい	2	2	1
		何も異常はない	13	13	14